

# **INTRODUCCIÓN A LA FISIOLÓGÍA: FISIOLÓGÍA GENERAL Y CELULAR**

## **UNIDAD I**

- 1** Organización funcional del cuerpo humano \* y control del «medio interno»
- 2** La célula y su función
- 3** Control genético de la síntesis proteica, de la función celular y de la reproducción celular



# Organización funcional del cuerpo humano y control del «medio interno»

## CAPÍTULO 1

El objetivo de la fisiología es explicar los factores físicos y químicos responsables del origen, el desarrollo y la progresión de la vida. Cada tipo de vida, desde el virus más sencillo hasta el árbol más alto o hasta el complicado ser humano, posee sus características funcionales propias. Así pues, el vasto campo de la fisiología puede dividirse en *fisiología viral*, *fisiología bacteriana*, *fisiología celular*, *fisiología vegetal*, *fisiología humana* y muchas subdivisiones más.

**FISIOLOGÍA HUMANA.** En la fisiología humana, nos ocupamos de las características y los mecanismos específicos del cuerpo humano que hacen de él un ser vivo. El propio hecho de que permanezcamos vivos casi se escapa de nuestro control, puesto que el hambre nos impulsa a buscar comida y el miedo nos hace buscar refugio. Las sensaciones de frío nos llevan a conseguir calor y otras fuerzas nos incitan a relacionarnos y a reproducirnos. Por tanto, el ser humano es en realidad un autómatas, y el hecho de que seamos seres capaces de percibir, de sentir y de conocer forma parte de esta secuencia automática de la vida; estos atributos especiales nos permiten existir bajo condiciones sumamente variables.

### LAS CÉLULAS COMO UNIDADES VIVAS DEL CUERPO

La unidad viva básica del cuerpo es la célula, y cada órgano es un agregado de muchas células diferentes que se mantienen unidas mediante estructuras intercelulares de soporte. Cada tipo de

célula está especialmente adaptada para desarrollar una o algunas funciones en particular. Por ejemplo, los glóbulos rojos, 25 billones en cada ser humano, transportan oxígeno desde los pulmones a los tejidos. Aunque este tipo de célula es quizá el más abundante en nuestro organismo, existen aproximadamente otros 75 billones de células. Todo el cuerpo contiene, por tanto, cerca de 100 billones de células.

Aunque las numerosas células del cuerpo a menudo difieren mucho unas de otras, todas ellas presentan ciertas características básicas parecidas. Por ejemplo, en todas las células el oxígeno se combina con los productos de degradación de los hidratos de carbono, las grasas o las proteínas para liberar la energía necesaria para la función celular. Además, los mecanismos generales para transformar los nutrientes en energía son básicamente los mismos en todas las células, y también todas ellas eliminan los productos finales de sus reacciones químicas hacia los líquidos circundantes.

Casi todas las células poseen también la capacidad de reproducirse, y cuando se destruyen células de un determinado tipo por una causa u otra, las células restantes de ese tipo a menudo (o incluso habitualmente) generan nuevas células hasta reponer las existencias.

### LÍQUIDO EXTRACELULAR: EL MEDIO INTERNO

Cerca del 60 % del cuerpo humano adulto es líquido. Aunque la mayor parte de este líquido se



encuentra en el interior de las células y se denomina *líquido intracelular*, casi un tercio se encuentra en los espacios externos a las células y se denomina *líquido extracelular*. Este líquido extracelular está en constante movimiento por todo el cuerpo. Es transportado rápidamente en la sangre circulante, y mezclado después entre la sangre y los líquidos tisulares mediante difusión a través de las paredes capilares.

En el líquido extracelular se encuentran los iones y nutrientes que necesitan las células para mantener la vida celular. Por tanto, todas las células viven esencialmente en el mismo medio, el líquido extracelular, razón por la cual éste recibe el nombre de *medio interno* del cuerpo o *milieu intérieur*, término introducido hace más de cien años por el gran fisiólogo francés del siglo XIX Claude Bernard.

Las células son capaces de vivir, crecer y desarrollar sus funciones especiales en tanto dispongan de las concentraciones correctas de oxígeno, glucosa, diferentes iones, aminoácidos, sustancias grasas y otros constituyentes en el medio interno.

**DIFERENCIAS ENTRE LOS LÍQUIDOS EXTRACELULAR E INTRACELULAR.** El líquido extracelular contiene grandes cantidades de *iones sodio, cloruro y bicarbonato*, además de nutrientes para las células, tales como *oxígeno, glucosa, ácidos grasos y aminoácidos*. Contiene también dióxido de carbono en proceso de transporte desde las células a los pulmones para ser expulsado, además de otros productos celulares que están siendo transportados a los riñones para su excreción.

El líquido intracelular difiere significativamente del líquido extracelular. Contiene, en particular, grandes cantidades de iones *potasio, magnesio y fosfato*, en lugar de los iones sodio y cloruro del líquido extracelular. Existen mecanismos especiales para el transporte de los iones a través de las membranas celulares que mantienen dichas diferencias. Estos procesos de transporte se describen en el Capítulo 4.

## MECANISMOS «HOMEOSTÁTICOS» DE LOS PRINCIPALES SISTEMAS FUNCIONALES

### Homeostasis

Los fisiólogos emplean el término *homeostasis* para designar el *mantenimiento de las condiciones estáticas o constantes en el medio interno*. En esencia, todos los órganos y tejidos del cuerpo desarrollan funciones que ayudan a mantener constantes dichas condiciones. Por ejemplo, los pulmones proporcionan oxígeno al líquido extracelular para reponer continuamente el oxígeno que está siendo utilizado por las células; los riñones mantienen

constante la concentración de iones, y el sistema gastrointestinal proporciona los nutrientes.

Gran parte de este texto se ocupa de la forma en que cada órgano o tejido contribuye a la homeostasis. Para comenzar esta exposición, describiremos brevemente en este capítulo los diferentes sistemas funcionales del cuerpo y sus contribuciones a la homeostasis; posteriormente, resumiremos la teoría básica de los sistemas de control que permiten a los sistemas funcionales operar en armonía unos con otros.

## Sistema de transporte del líquido extracelular: el sistema circulatorio

El líquido extracelular es transportado por todo el cuerpo en dos etapas. La primera supone el movimiento de la sangre por el organismo en los vasos sanguíneos, y la segunda, el movimiento del líquido entre los capilares sanguíneos y las células. La Figura 1-1 muestra la circulación global de la sangre. Toda la sangre de la circulación recorre el circuito completo de la misma una media de una vez por minuto, cuando el cuerpo está en reposo, y unas seis veces por minuto, cuando una persona presenta una actividad elevada.

A medida que la sangre atraviesa los capilares, se produce también un intercambio continuo de

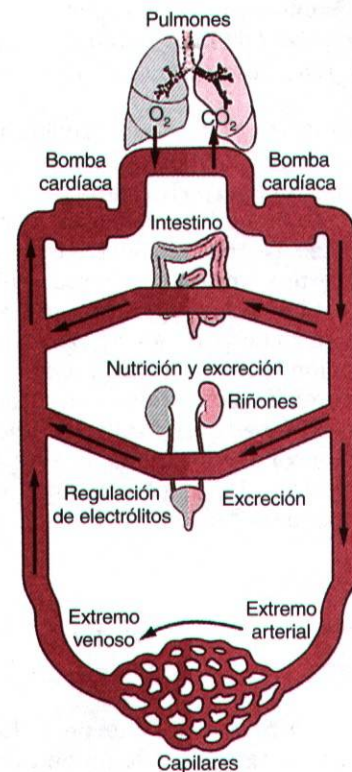
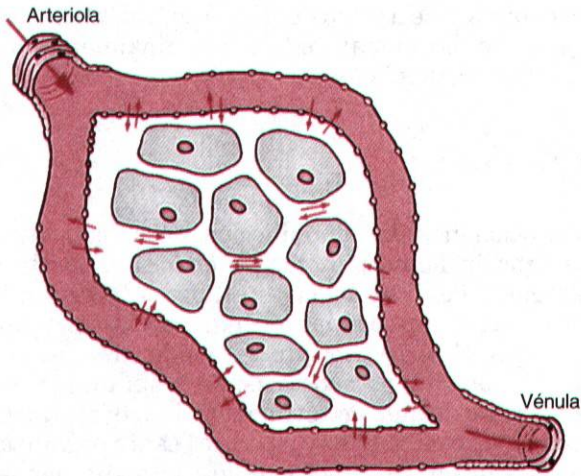


FIGURA 1-1. Organización general del sistema circulatorio.





**FIGURA 1-2.** Difusión de líquidos a través de las paredes capilares y a través de los espacios intersticiales.

líquido extracelular entre la porción de plasma de la sangre y el líquido intersticial que ocupa los espacios existentes entre las células, los *espacios intercelulares*. Este proceso se muestra en la Figura 1-2. Obsérvese que los capilares son permeables a la mayoría de las moléculas presentes en el plasma sanguíneo, con la excepción de las grandes moléculas de proteínas plasmáticas, de modo que grandes cantidades de líquido y de sus constituyentes disueltos pueden *difundir* en ambos sentidos entre la sangre y los espacios tisulares, tal y como señalan las flechas. Este proceso de difusión está provocado por el movimiento cinético de las moléculas tanto del plasma como del líquido intersticial. Es decir, el líquido y las moléculas disueltas están moviéndose y rebotando continuamente en todas direcciones en el interior del propio líquido y también a través de los poros y de los espacios tisulares. Pocas células se encuentran a más de 50 micras de un capilar, lo que asegura la difusión de prácticamente cualquier sustancia desde el capilar a la célula en unos pocos segundos. De este modo, el líquido extracelular de cualquier zona del cuerpo, tanto el del plasma como el de los espacios intersticiales, se encuentra en un proceso de mezcla continuo, manteniendo así una homogeneidad casi completa de estos líquidos en todo el cuerpo.

## Origen de los nutrientes del líquido extracelular

**SISTEMA RESPIRATORIO.** La Figura 1-1 nos muestra que cada vez que la sangre pasa por el cuerpo fluye también a través de los pulmones. La sangre capta el oxígeno en los alvéolos, adquiriendo de ese modo el *oxígeno* necesario para las células. La membrana entre los alvéolos y la luz de los capilares pulmonares tiene un grosor de sólo 0.4 a

2.0 micras, y el oxígeno difunde mediante un movimiento molecular a través de los poros de dicha membrana hasta la sangre, del mismo modo que el agua y los iones difunden a través de las paredes de los capilares tisulares.

**TRACTO GASTROINTESTINAL.** Una gran cantidad de la sangre bombeada por el corazón atraviesa también las paredes del tracto gastrointestinal. Aquí se absorben, desde los alimentos ingeridos hasta el líquido extracelular de la sangre, nutrientes disueltos tales como los *hidratos de carbono*, los *ácidos grasos* y los *aminoácidos*.

**HÍGADO Y OTROS ÓRGANOS QUE DESARROLLAN FUNDAMENTALMENTE FUNCIONES METABÓLICAS.** No todas las sustancias absorbidas en el tracto gastrointestinal pueden ser utilizadas por las células en la forma en que son absorbidas. El hígado transforma la composición química de muchas de estas sustancias en formas más manejables, y otros tejidos del cuerpo, como los adipocitos, la mucosa gastrointestinal, los riñones y las glándulas endocrinas, ayudan a modificar las sustancias absorbidas o a almacenarlas hasta que sean necesarias.

**SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO.** En ocasiones se plantea la siguiente pregunta: ¿de qué forma participa el sistema musculoesquelético en las funciones homeostáticas del cuerpo? La respuesta es obvia y sencilla. Si no fuese por este sistema, el cuerpo no se podría desplazar hacia el lugar correcto en el momento adecuado para obtener los alimentos necesarios para la nutrición. El sistema musculoesquelético proporciona además la movilidad para protegerse de las condiciones adversas circundantes, sin lo cual la totalidad del organismo y todos los mecanismos homeostáticos podrían ser destruidos instantáneamente.

## Eliminación de los productos finales del metabolismo

**ELIMINACIÓN DEL DIÓXIDO DE CARBONO POR LOS PULMONES.** Al mismo tiempo que la sangre capta el oxígeno de los pulmones, se libera el *dióxido de carbono* desde la sangre hacia los alvéolos, y el movimiento respiratorio del aire hacia y desde los alvéolos transporta el dióxido de carbono hacia la atmósfera. El dióxido de carbono es el producto final del metabolismo más abundante.

**RIÑONES.** El paso de la sangre a través de los riñones elimina la mayor parte del resto de sustancias del plasma, aparte del dióxido de carbono, que no son necesarias para las células. Estas sustancias consisten en diferentes productos finales del metabolismo celular, tales como la urea y el ácido úrico; también, abarcan los excesos de iones y agua de los alimentos que podrían haberse acumulado en el líquido extracelular. Los riñones llevan a



cabo su función filtrando, en primer lugar, grandes cantidades de plasma a través de los glomérulos hasta los túbulos y, posteriormente, reabsorbiendo a la sangre las sustancias necesarias para el cuerpo, como son la glucosa, los aminoácidos, las cantidades correctas de agua y muchos de los iones. La mayoría de las restantes sustancias, las que no necesita el organismo, especialmente los productos finales del metabolismo como la urea, se reabsorben escasamente, y pasan en cambio a través de los túbulos renales hasta la orina.

## Regulación de las funciones corporales

**SISTEMA NERVIOSO.** El sistema nervioso está compuesto por tres porciones principales: la porción *sensitiva aferente*, el *sistema nervioso central* (o *porción integradora*) y la *porción motora eferente*. Los receptores sensitivos detectan el estado del cuerpo o el estado del entorno. Por ejemplo, los receptores de cualquier zona de la piel informan cada vez que un objeto toca la piel en cualquier punto. Los ojos son órganos sensitivos que proporcionan una imagen visual del área circundante. Los oídos son también órganos sensitivos. El sistema nervioso central se compone de encéfalo y médula espinal. El encéfalo tiene la capacidad de almacenar información, generar pensamientos, crear ambición y determinar reacciones que el cuerpo lleva a cabo en respuesta a sensaciones. Las señales apropiadas se transmiten posteriormente a través de la porción motora eferente del sistema nervioso para realizar los deseos de cada uno.

Una gran parte del sistema nervioso se denomina *sistema autónomo*. Opera en un nivel subconsciente y controla muchas funciones de los órganos internos, como el grado de actividad de bombeo del corazón, los movimientos del tracto gastrointestinal y la secreción glandular.

**SISTEMA HORMONAL DE REGULACIÓN.** En el cuerpo existen ocho glándulas endocrinas principales que secretan sustancias químicas denominadas *hormonas*. Las hormonas son transportadas en el líquido extracelular a cualquier parte del cuerpo para ayudar a regular la función celular. Por ejemplo, la hormona tiroidea acelera la mayor parte de las reacciones químicas en todas las células, ayudando de este modo a establecer el ritmo de la actividad del organismo. La insulina controla el metabolismo de la glucosa; las hormonas suprarrenales controlan los iones sodio y potasio y el metabolismo proteico, y la hormona paratiroidea controla el calcio y el fósforo del hueso. Así pues, las hormonas constituyen un sistema de regulación que complementa al sistema nervioso. El sistema nervioso regula fundamentalmente las actividades

musculares y secretoras del cuerpo, mientras que el sistema hormonal regula principalmente las funciones metabólicas.

## Reproducción

En ocasiones, la reproducción no se considera una función homeostática. No obstante, ayuda a mantener las condiciones estáticas generando nuevos seres que ocupan el lugar de los que van muriendo. Esto podría quizá considerarse un uso laxo del término homeostasis, pero sin duda ilustra el hecho de que, en último término, básicamente todas las estructuras corporales están organizadas de forma tal que ayudan a mantener el automatismo y la continuidad de la vida.

## SISTEMAS DE CONTROL DEL CUERPO

El cuerpo humano cuenta literalmente con miles de sistemas de control. Los más complejos son los sistemas de control genético que actúan sobre todas las células para controlar la función intracelular y todas las funciones extracelulares. Este tema se describe en el Capítulo 3. Otros muchos sistemas de control operan en el interior de los órganos para regular las funciones de partes concretas de los mismos; otros actúan en todo el cuerpo para controlar las relaciones entre los diferentes órganos. Por ejemplo, el sistema respiratorio, actuando junto con el sistema nervioso, regula la concentración de dióxido de carbono en el líquido extracelular. El hígado y el páncreas regulan la concentración de glucosa en el líquido extracelular. Los riñones controlan la concentración en el líquido extracelular de los iones hidrógeno, sodio, potasio, fosfato y otros.

## Ejemplos de mecanismos de control

**REGULACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE OXÍGENO Y DIÓXIDO DE CARBONO EN EL LÍQUIDO EXTRACELULAR.** El oxígeno es una de las principales sustancias necesarias para las reacciones químicas en las células, por lo que es una suerte que el cuerpo posea un mecanismo de control especial para mantener una concentración de oxígeno prácticamente exacta y constante en el líquido extracelular. Este mecanismo depende fundamentalmente de las características químicas de la *hemoglobina*, la cual está presente en todos los glóbulos rojos. La hemoglobina se combina con el oxígeno a medida que la sangre atraviesa los pulmones. Conforme discurre la sangre por los capilares tisulares, la hemoglobina, debido a su extremada afinidad química por el oxígeno, no lo libera en el



líquido tisular si éste contiene ya mucho oxígeno. Sin embargo, si la concentración de oxígeno es muy baja, se libera el suficiente para restablecer una concentración tisular correcta. Por esta razón, la regulación de la concentración de oxígeno en los tejidos se basa fundamentalmente en las características químicas propias de la hemoglobina. Esta regulación se denomina *función amortiguadora de oxígeno de la hemoglobina*.

La concentración de dióxido de carbono en el líquido extracelular se regula de una forma muy diferente. El dióxido de carbono es uno de los productos finales fundamentales de las reacciones oxidativas celulares. Si todo el dióxido de carbono formado en las células se fuera acumulando en los líquidos tisulares, la propia acción de masa del dióxido de carbono interrumpiría en poco tiempo todas las reacciones productoras de energía de las células. Por suerte, la presencia de una concentración de dióxido de carbono en la sangre mayor de lo normal *estimula el centro respiratorio*, haciendo que la persona respire rápida y profundamente. Esto aumenta la espiración del dióxido de carbono y, por tanto, su eliminación de la sangre y del líquido extracelular. El proceso continúa hasta que la concentración vuelve a su valor normal.

**REGULACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL.** Diversos sistemas contribuyen a regular la presión arterial. Uno de ellos, el *sistema barorreceptor*, es un ejemplo sencillo y excelente de un mecanismo de control. En las paredes de la región del cuello en la que se bifurcan las arterias carótidas y en el cayado aórtico existen numerosos receptores nerviosos, denominados *barorreceptores*, que se estimulan por el estiramiento de la pared arterial. Cuando la presión arterial aumenta, los barorreceptores envían un aluvión de impulsos al bulbo raquídeo del encéfalo. Aquí, los impulsos inhiben el *centro vasomotor*, el cual, a su vez, disminuye el número de impulsos transmitidos a través del sistema nervioso simpático hasta el corazón y los vasos sanguíneos. La falta de dichos impulsos provoca una menor actividad de bombeo del corazón y la dilatación de los vasos sanguíneos periféricos, lo

que tiene como consecuencia una mayor facilidad para el flujo de sangre a través de los mismos. Estos dos efectos devuelven la presión arterial a sus valores normales.

A la inversa, un descenso de la presión arterial relaja los receptores de estiramiento, permitiendo que el centro vasomotor se vuelva más activo de lo normal y haciendo así que la presión arterial se eleve hasta recuperar su valor normal.

### Valores normales de algunos constituyentes importantes del líquido extracelular

El Cuadro 1-1 relaciona los constituyentes más importantes y las características físicas del líquido extracelular junto con sus valores normales, los rangos normales y los límites máximos sin que se produzca la muerte durante períodos cortos. Obsérvese la estrechez del rango normal de cada uno. Los valores que se salen de estos límites suelen ser el resultado de una enfermedad.

Aún más importancia tienen los límites más allá de los cuales las anomalías pueden provocar la muerte. Por ejemplo, un aumento de la temperatura corporal de sólo 7 °C por encima de lo normal puede provocar un círculo vicioso de aumento del metabolismo celular que destruye literalmente las células. Obsérvese también el estrecho rango para el equilibrio acidobásico del cuerpo, con un valor de pH normal de 7.4 y valores letales de tan sólo 0.5 a ambos lados del valor normal. Otro factor importante es el ion potasio, ya que cuando su concentración disminuye a menos de un tercio de su valor normal, una persona puede quedar paralizada a causa de la incapacidad de los nervios para transportar las señales nerviosas. Por otro lado, si la concentración de potasio se eleva dos a tres veces su valor normal, es probable que el músculo cardíaco se deprima de forma grave. Por otra parte, cuando la concentración de calcio desciende a menos de la mitad del valor normal, es probable que una persona experimente una contracción tetánica de los músculos de todo el cuerpo, debido a

**CUADRO 1-1.** ALGUNOS CONSTITUYENTES IMPORTANTES Y CARACTERÍSTICAS FÍSICAS DEL LÍQUIDO EXTRACELULAR, RANGO NORMAL DE CONTROL Y LÍMITES NO LETALES APROXIMADOS DURANTE PERÍODOS CORTOS

	Valor normal	Rango normal	Límites no letales aproximados	Unidades
Oxígeno	40	35-45	10-1000	mm Hg
Dióxido de carbono	40	35-45	5-80	mm Hg
Ion sodio	142	138-146	115-175	mmol/L
Ion potasio	4.2	3.8-5.0	1.5-9.0	mmol/L
Ion calcio	1.2	1.0-1.4	0.5-2.0	mmol/L
Ion cloruro	108	103-112	70-130	mmol/L
Ion bicarbonato	28	24-32	8-45	mmol/L
Glucosa	85	75-95	20-1500	mg/dL
Temperatura corporal	37.0	37.0	18.3-43.3	°C
Ácido-base	7.4	7.3-7.5	6.9-8.0	pH



la generación espontánea de impulsos nerviosos en los nervios periféricos. Cuando la concentración de glucosa disminuye a menos de la mitad del valor normal, con frecuencia se desarrolla una irritabilidad mental extrema y a veces incluso convulsiones.

Así pues, la consideración de estos ejemplos debe permitirnos tomar conciencia del valor e incluso de la necesidad del gran número de sistemas de control que mantienen al cuerpo operando en estado de salud; en ausencia de cualquiera de dichos controles, se puede producir la enfermedad o la muerte.

## Características de los sistemas de control

Los ejemplos de los mecanismos de control homeostático anteriormente mencionados son sólo unos pocos de los cientos o miles que existen en el cuerpo, todos los cuales comparten ciertas características comunes que se explican en las páginas siguientes.

### Naturaleza de la retroalimentación negativa de la mayoría de los sistemas de control

La mayoría de los sistemas de control del cuerpo actúan mediante una *retroalimentación negativa* que puede explicarse con mayor claridad revisando algunos de los sistemas de control homeostático mencionados anteriormente. En la regulación de la concentración del dióxido de carbono, una elevada concentración del mismo en el líquido extracelular aumenta la ventilación pulmonar. Esto, a su vez, hace disminuir la concentración de dióxido de carbono en el líquido extracelular debido a que los pulmones excretan posteriormente mayores cantidades del mismo. En otras palabras, la elevada concentración da lugar a una disminución de la concentración, la cual es *negativa* con respecto al estímulo iniciador. A la inversa, si la concentración de dióxido de carbono desciende hasta un nivel excesivamente bajo, se produce un aumento retroactivo de la concentración. Esta respuesta también es negativa con respecto al estímulo iniciador.

En los mecanismos que regulan la presión arterial, una presión alta provoca una serie de reacciones que promueven una disminución de la presión, o una presión baja provoca una serie de reacciones que promueven un aumento de la misma. En ambos casos, estos efectos son negativos con respecto al estímulo iniciador.

Por consiguiente, en general, si algún factor aumenta o disminuye en exceso, el sistema de control inicia una *retroalimentación negativa*, que consiste en una serie de cambios que hacen retor-

nar dicho factor a un valor medio determinado, manteniendo de este modo la homeostasis.

«**GANANCIA**» DE UN SISTEMA DE CONTROL. El grado de eficacia mediante el cual un sistema de control mantiene las condiciones constantes viene determinado por la *ganancia* de la retroalimentación negativa. Por ejemplo, supongamos que se trasfunde un gran volumen de sangre a una persona cuyo sistema barorreceptor de control de la presión no funciona, y la presión arterial se eleva desde su valor normal de 100 mm Hg a 175 mm Hg. Supongamos que se inyecta el mismo volumen de sangre en la misma persona cuando el sistema barorreceptor funciona, y esta vez la presión arterial sólo se eleva 25 mm Hg. Según esto, el sistema de control de retroalimentación ha provocado una «corrección» de -50 mm Hg, es decir, de 175 mm Hg a 125 mm Hg. Persiste todavía un aumento de presión de +25 mm Hg, denominado «error», lo que significa que el sistema de control no posee una eficacia del cien por cien a la hora de evitar el cambio. La ganancia del sistema se calcula entonces mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Ganancia} = \frac{\text{Corrección}}{\text{Error}}$$

En el ejemplo del sistema barorreceptor, la corrección es de -50 mm Hg y el error que todavía persiste es de +25 mm Hg. Por tanto, la ganancia del sistema barorreceptor de control de la presión arterial en dicho individuo es -50 dividido por +25, es decir, -2. Por consiguiente, un factor extraño que aumente o disminuya la presión arterial únicamente lo hace en un tercio de lo que lo haría si dicho sistema de control estuviese ausente.

Las ganancias de otros sistemas fisiológicos de control son mucho mayores que las del sistema barorreceptor. Por ejemplo, la ganancia del sistema que controla la temperatura corporal es de aproximadamente -33. Así pues, puede verse que el sistema de control de la temperatura es mucho más eficaz que el sistema barorreceptor de control de la presión.

### Retroalimentación positiva: en ocasiones provoca círculos viciosos y la muerte

Cabe preguntarse por qué prácticamente todos los sistemas de control del cuerpo funcionan mediante retroalimentación negativa en vez de hacerlo mediante retroalimentación positiva. Si consideramos la naturaleza de la retroalimentación positiva, observaremos inmediatamente que ésta no da lugar a estabilidad, sino a inestabilidad y, a menudo, a la muerte.

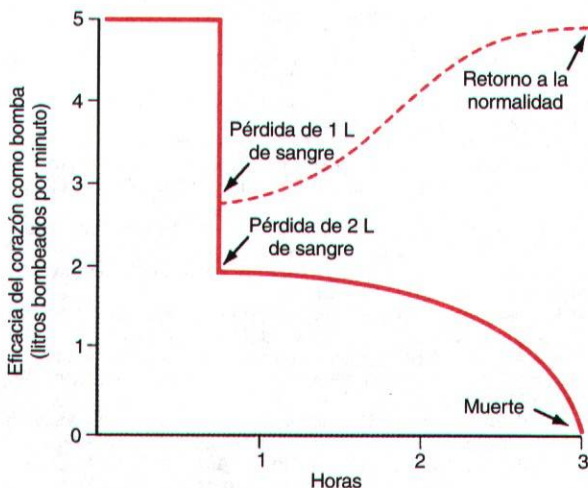
La Figura 1-3 muestra un ejemplo en el que puede sobrevenir la muerte debido a una retroalimen-



tación positiva. Esta figura representa la eficacia del bombeo del corazón: el corazón de un ser humano normal bombea unos 5 litros de sangre por minuto. Si una persona pierde bruscamente 2 litros, la cantidad de sangre del organismo disminuye a un valor tan bajo que no existe sangre suficiente para que el corazón bombee eficazmente. Como resultado de ello, la presión arterial desciende y disminuye el flujo de sangre que llega al músculo cardíaco a través de los vasos coronarios. Esto da lugar a un debilitamiento del corazón, que disminuye aún más el bombeo, a un descenso mayor del flujo sanguíneo coronario y a una debilidad todavía mayor del corazón; el ciclo se va repitiendo una y otra vez hasta que se produce la muerte. Obsérvese que cada ciclo de la retroalimentación da lugar a un mayor debilitamiento del corazón. En otras palabras, el estímulo iniciador provoca más de lo mismo, lo cual es una *retroalimentación positiva*.

La retroalimentación positiva se comprende mejor como un círculo vicioso, pero un cierto grado de retroalimentación positiva puede ser superada por los mecanismos de control de la retroalimentación negativa del cuerpo, con lo que el círculo vicioso no se desarrolla. Por ejemplo, si el individuo del ejemplo anterior hubiese perdido 1 litro de sangre en lugar de 2 litros, los mecanismos normales de retroalimentación negativa para el control del gasto cardíaco y la presión arterial podrían haber contrarrestado la retroalimentación positiva y el sujeto se habría recuperado, tal y como muestra la curva discontinua de la Figura 1-3.

**LA RETROALIMENTACIÓN POSITIVA EN OCASIONES PUEDE SER ÚTIL.** El cuerpo ha aprendido, en raras ocasiones, a utilizar la retroalimentación positiva en su beneficio.



**FIGURA 1-3.** Recuperación del bombeo cardíaco provocada por una retroalimentación negativa tras eliminar 1 litro de sangre de la circulación. Muerte causada por retroalimentación positiva al retirar 2 litros de sangre.

La coagulación sanguínea es un ejemplo del empleo valioso de la retroalimentación positiva. Cuando se rompe un vaso sanguíneo y empieza a formarse el coágulo, varias enzimas denominadas *factores de la coagulación* se activan en el interior del propio coágulo. Algunas de estas enzimas actúan sobre otras enzimas, todavía inactivadas de la sangre inmediatamente adyacente, activándolas y produciendo todavía más coágulo. Este proceso continúa hasta que se tapona el agujero producido en el vaso y se detiene la hemorragia. En ocasiones, el mecanismo en sí puede descontrolarse y provocar la formación de coágulos no deseados. De hecho, esto es lo que inicia la mayoría de los ataques cardíacos agudos, los cuales están provocados por un coágulo originado sobre una placa aterosclerótica en una arteria coronaria que va creciendo hasta que ésta se obstruye.

El parto es otra situación en la que la retroalimentación positiva desempeña un papel valioso. Cuando las contracciones uterinas adquieren la fuerza suficiente para que la cabeza del feto comience a protruir a través del cuello uterino, el estiramiento del mismo envía señales a través del miometrio hacia el cuerpo del útero, provocando el aumento de las contracciones. Así pues, las contracciones uterinas estiran el cuello uterino, y el estiramiento cervical genera más contracciones. Cuando este proceso adquiere la suficiente potencia, nace el niño. Si no es lo suficientemente potente, las contracciones suelen ceder, y transcurren algunos días hasta que el proceso comienza de nuevo.

Finalmente, otra utilización importante de la retroalimentación positiva es la generación de señales nerviosas. Cuando se estimula la membrana de una fibra nerviosa, se produce un ligero escape de ion sodio a través de los canales de sodio de la membrana hacia el interior de la fibra. El sodio que ha penetrado en la fibra varía entonces el potencial de membrana, el cual, a su vez, provoca una mayor apertura de los canales, más variación del potencial, todavía mayor apertura de los canales y así sucesivamente. De esta manera, a partir de un comienzo suave, se va produciendo una explosión de escape de sodio al interior de la fibra nerviosa que genera el potencial de acción nervioso. Este potencial de acción excita a su vez la fibra nerviosa aún más a lo largo de toda su longitud, y el proceso continúa hasta que la señal nerviosa recorre todo el camino hasta todas las terminaciones de la fibra nerviosa.

Aprenderemos que, en cada caso en el que es útil la retroalimentación positiva, ésta forma parte de un proceso global de retroalimentación negativa. Por ejemplo, en el caso de la coagulación sanguínea, el proceso de retroalimentación positiva de la coagulación es un proceso de retroalimentación negativa para el mantenimiento del volumen sanguíneo normal. Además, la retroalimentación positiva



que provocan las señales nerviosas permite a los nervios participar en miles de sistemas de control nervioso de retroalimentación negativa.

### Algunos tipos de sistemas de control más complejos: sistema de control adaptativo

Más adelante, cuando estudiemos el sistema nervioso, veremos que dicho sistema contiene un laberinto de mecanismos de control interconectados. Algunos son sencillos sistemas de retroalimentación similares a los ya descritos, pero muchos otros no lo son. Por ejemplo, algunos movimientos del cuerpo se producen tan rápidamente que no hay tiempo suficiente para que las señales nerviosas se transmitan desde las regiones periféricas del cuerpo hasta el cerebro y regresen a tiempo a la periferia para controlar los movimientos. Por tanto, el cerebro emplea un principio denominado *control de acción* para generar las contracciones musculares necesarias. Las señales nerviosas sensitivas procedentes de las regiones en movimiento informan al cerebro de manera retrospectiva de si se ha realizado correctamente el movimiento concebido por él. Si no es así, el cerebro corrige las señales de acción que enviará a los músculos la *siguiente* vez que se requiera dicho movimiento. Si más adelante fuera necesaria una nueva corrección, ésta se realizaría para movimientos posteriores. Esto se denomina *control adaptativo*. El control adaptativo es, en cierto sentido, una retroalimentación negativa diferida.

Vemos pues la complejidad que pueden tener algunos sistemas de control de retroalimentación de nuestro organismo. La vida de la persona depende literalmente de todos ellos y, por consiguiente, una parte fundamental de este libro está dedicada a describir dichos mecanismos vitales.

## RESUMEN: AUTOMATISMO DEL CUERPO

El propósito de este capítulo ha sido destacar, en primer lugar, la organización global de todo el cuerpo y, en segundo lugar, los mecanismos mediante los cuales funcionan en armonía las diferentes partes del mismo. Resumiendo, el cuerpo es realmente un *orden social de cerca de 100 billones de células* organizadas en diferentes estructuras funcionales, algunas de las cuales se denominan *órganos*. Cada estructura funcional participa en el mantenimiento de las condiciones homeostáticas en el líquido extracelular, denominado *medio interno*. Las células del cuerpo siguen viviendo y funcionando correctamente en tanto se mantengan las condiciones normales en este medio interno. Así pues, cada célula se beneficia de la homeosta-

sis y, a su vez, cada célula contribuye a su mantenimiento. Esta interacción recíproca proporciona un automatismo continuo al cuerpo hasta que uno o más sistemas funcionales pierden su capacidad para contribuir a la función. Cuando esto ocurre, todas las células del cuerpo sufren. La disfunción extrema conduce a la muerte, mientras que la disfunción moderada provoca la enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

- Adolph EF: Physiological adaptations: hypertrophies and superfunctions. *Am Sci* 60:608, 1972.
- Bernard C: Lectures on the Phenomena of Life Common to Animals and Plants. Springfield: Charles C Thomas, 1974.
- Brand MD: Regulation analysis of energy metabolism. *J Exp Biol* 200:193, 1997.
- Burattini R, Borgdorff P: Closed-loop baroreflex control of total peripheral resistance in the cat: identification of gains by aid of a model. *Cardiovasc Res* 18:715, 1984.
- Cannon WB: The Wisdom of the Body. New York: WW Norton & Co, 1932.
- Conn PM, Goodman HM: Handbook of Physiology: Cellular Endocrinology. Bethesda: American Physiological Society, 1997.
- Danzler WH (ed): Handbook of Physiology, Sec. 13: Comparative Physiology. Bethesda: American Physiological Society, 1997.
- Garland T Jr, Carter PA: Evolutionary physiology. *Annu Rev Physiol* 56:579, 1994.
- Gelehrter TD, Collins FS: Principles of Medical Genetics. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.
- Gilchrest BA, Bohr VA: Aging processes, DNA damage, and repair. *FA-SEB J* 11:322, 1997.
- Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders Co, 1980.
- Guyton AC, Taylor AE, Granger HJ: Dynamics and Control of the Body Fluids. Philadelphia: WB Saunders Co, 1975.
- Hasser EM, Bishop VS, Hay M: Interactions between vasopressin and baroreflex control of the sympathetic nervous system. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 24:102, 1997.
- Hoffman JF, Jamieson JD: Handbook of Physiology: Cell Physiology. Bethesda: American Physiological Society, 1997.
- Hosking DJ: Calcium homeostasis in pregnancy. *Clin Endocrinol* 45:1, 1996.
- Kurokawa K: How is plasma calcium held constant? *Milieu Interieur of calcium*. *Kidney Int* 49:1760, 1996.
- Lewin B: Genes VI. New York: Oxford University Press, 1997.
- Mansfield RT, Parker MM: Cerebral autoregulation during venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med* 24:1945, 1996.
- Masoro EJ (ed): Handbook of Physiology, Sec. 11: Aging. Bethesda: American Physiological Society, 1995.
- Mathew RJ: Postural syncope and autoregulation of cerebral blood flow. *Biol Psychiatry* 40:923, 1996.
- McKinley MJ, Pennington GL, Oldfield BJ: Anteroventral wall of the third ventricle and dorsal lamina terminalis: headquarters for control of body fluid homeostasis? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 23:271, 1996.
- Millhorn HT: The Application of Control Theory to Physiological Systems. Philadelphia: WB Saunders Co, 1966.
- Moore KL, Persaud TVN, Shiota K: Color Atlas of Clinical Embryology. Philadelphia: WB Saunders Co, 1994.
- Norsk P: Role of arginine vasopressin in the regulation of extracellular fluid volume. *Med Sci Sports Exerc* 28:S36, 1996.
- Nosaka S: Modifications of arterial baroreflexes: obligatory roles in cardiovascular regulation in stress and poststress recovery. *Jpn J Physiol* 46:271, 1996.
- O'Leary DS: Heart rate control during exercise by baroreceptors and skeletal muscle afferents. *Med Sci Sports Exerc* 28:210, 1996.
- Orgel LE: The origin of life on the earth. *Sci Am* 271:76, 1994.
- Rabinowitz L: Aldosterone and potassium homeostasis. *Kidney Int* 49:1738, 1996.
- Sadler TW: Langman's Medical Embryology. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.
- Thomson RC: Biomaterials Regulating Cell Function and Tissue Development. Warrendale, PA: Materials Research Society, 1998.
- Tjian R: Molecular machines that control genes. *Sci Am* 272:54, 1995.



# C

## La célula y su función

### APÍTULO 2

Cada una de los 100 billones o más de células del ser humano es una estructura viva que puede sobrevivir indefinidamente y, en la mayoría de los casos, incluso reproducirse si los líquidos que la rodean le proporcionan los nutrientes apropiados. Para comprender la función de los órganos y de otras estructuras del cuerpo, es esencial conocer en primer lugar la organización básica de la célula y las funciones de sus componentes.

#### ORGANIZACIÓN DE LA CÉLULA

En la Figura 2-1 se muestra una célula típica tal y como se ve con el microscopio óptico. Sus dos componentes fundamentales son el *núcleo* y el *citoplasma*. El núcleo está separado del citoplasma por una *membrana nuclear*, y el citoplasma está separado de los líquidos circundantes por una *membrana celular*.

Las diferentes sustancias que componen la célula se denominan colectivamente *protoplasma*. El protoplasma está compuesto fundamentalmente de cinco sustancias básicas: agua, electrolitos, proteínas, lípidos e hidratos de carbono.

**AGUA.** El medio líquido principal de la célula es el agua, que está presente en la mayoría de las células (salvo los adipocitos) en una concentración comprendida entre el 70 y el 85 %. Muchas de las sustancias químicas celulares se encuentran disueltas en el agua, mientras que otras están en suspensión como partículas sólidas. Las reacciones químicas tienen lugar entre las sustancias quími-

cas disueltas o en las superficies limitantes entre las partículas suspendidas o las membranas y el agua.

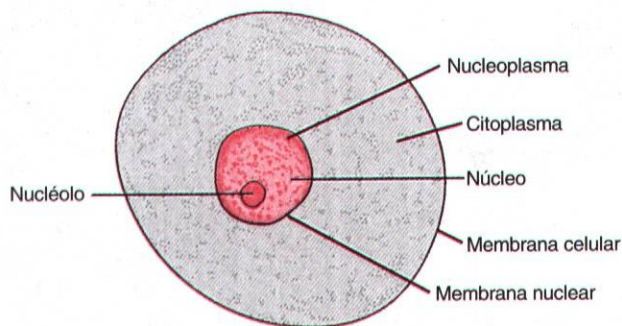
**IONES.** Los iones más importantes de la célula son: *potasio, magnesio, fosfato, sulfato, bicarbonato* y pequeñas cantidades de *sodio, cloruro* y *calcio*. Se describen con más detalle en el Capítulo 4, en el cual se estudian las relaciones entre los líquidos intracelular y extracelular.

Los iones proporcionan las sustancias químicas inorgánicas para las reacciones celulares. Son necesarios además para el funcionamiento de algunos de los mecanismos de control celular. Por ejemplo, los iones que actúan en la membrana celular permiten la transmisión de los impulsos electroquímicos en el nervio y en las fibras musculares.

**PROTEÍNAS.** Las sustancias más abundantes en las células, después del agua, son las proteínas, las cuales constituyen normalmente entre el 10 y el 20 % de la masa celular. Pueden dividirse en dos tipos, *proteínas estructurales* y *proteínas globulares*.

Las *proteínas estructurales* están presentes en la célula fundamentalmente en forma de largos filamentos delgados que son polímeros de muchas moléculas proteicas básicas. La función más importante de dichos filamentos intracelulares es proporcionar el *mecanismo contráctil de todos los músculos*. Otros tipos de filamentos se organizan en *microtúbulos* que proporcionan los «citoesqueletos» de organelas tales como los cilios, los axones nerviosos y los husos mitóticos de las células en fase de mitosis. Fuera de las células, las proteínas fibrilares se encuentran especialmente en las fibras de colágeno y elastina del tejido con-





**FIGURA 2-1.** Estructura de la célula tal y como se ve con el microscopio óptico.

juntivo, vasos sanguíneos, tendones, ligamentos, etc.

Las *proteínas globulares* son un tipo de proteínas completamente diferente, compuestas habitualmente de una sola molécula proteica o, como mucho, de unas pocas moléculas combinadas con una disposición globular en vez de fibrilar. Estas proteínas son fundamentalmente las *enzimas* de la célula y, a diferencia de las proteínas fibrilares, suelen ser solubles en el líquido celular. Además, muchas de ellas están adheridas a las estructuras membranosas del interior celular. Las enzimas están en contacto directo con otras sustancias del interior de la célula y catalizan reacciones químicas. Por ejemplo, las reacciones químicas que descomponen la glucosa en sus componentes y que, posteriormente, los combinan con el oxígeno para formar dióxido de carbono y agua, proporcionando al mismo tiempo energía para el funcionamiento celular, están catalizadas por una serie de enzimas proteicas.

**LÍPIDOS.** Los lípidos son diversos tipos de sustancias que se agrupan debido a su característica común de ser solubles en disolventes grasos. Los lípidos más importantes en la mayoría de las células son los *fosfolípidos* y el *colesterol*, que en conjunto constituyen cerca del 2 % de la masa celular total. La especial importancia de los fosfolípidos y el colesterol reside en el hecho de que son fundamentalmente insolubles en agua y, por consiguiente, se emplean para constituir la membrana celular y las barreras membranosas intracelulares que separan los diferentes compartimientos de las células.

Además de los fosfolípidos y el colesterol, algunas células contienen grandes cantidades de *triglicéridos*, también denominados *grasas neutras*. En los *adipocitos*, los triglicéridos representan a menudo cerca del 95 % de la masa celular. La grasa almacenada en dichas células constituye la principal reserva corporal de nutrientes suministradores de energía, que podrán ser disueltos y empleados como energía cuando el cuerpo lo necesite.

**HIDRATOS DE CARBONO.** Los hidratos de carbono desempeñan una escasa función estructural

en la célula, salvo como parte de las moléculas glucoproteicas, pero cumplen un papel fundamental en la nutrición celular. La mayoría de las células humanas no mantiene grandes reservas de hidratos de carbono; éstos suponen en promedio generalmente alrededor del 1 % de su masa total, pero este porcentaje aumenta hasta el 3 % en las células musculares y, en ocasiones, hasta el 6 % en los hepatocitos. Los hidratos de carbono están siempre presentes en el líquido extracelular circundante en forma de glucosa disuelta, de forma que las células pueden disponer de ella inmediatamente. Por otro lado, prácticamente siempre hay una pequeña cantidad de hidratos de carbono almacenada en las células en forma de *glucógeno*, un polímero insoluble de glucosa que puede utilizarse rápidamente para proporcionar la energía que precise la célula.

## ESTRUCTURA FÍSICA DE LA CÉLULA

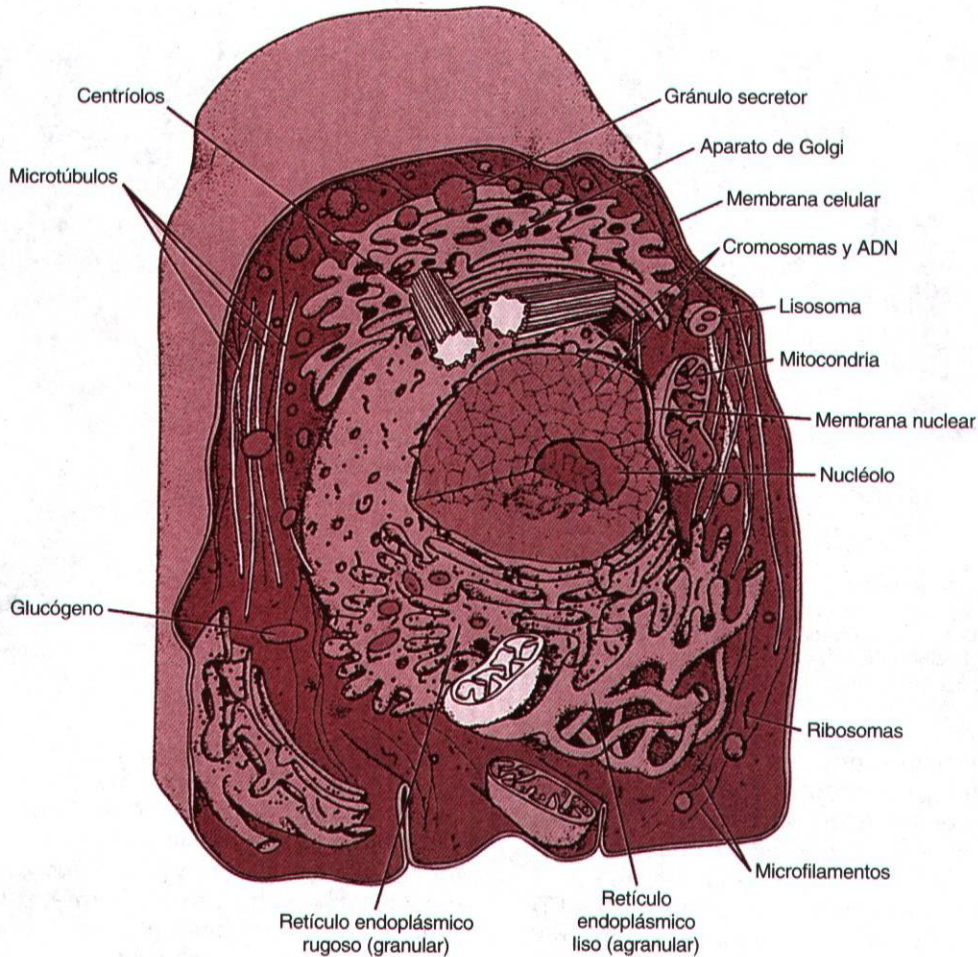
La célula no es simplemente una bolsa de líquido, enzimas y sustancias químicas; contiene además estructuras físicas muy organizadas, muchas de las cuales se denominan *organelas*. La naturaleza física de cada estructura es tan importante para la función celular como los constituyentes químicos de la célula. Por ejemplo, sin una de las organelas, las *mitocondrias*, se interrumpiría inmediatamente más del 95 % del aporte energético de la célula. En la Figura 2-2 se muestran algunas de las organelas más importantes y otras estructuras de la célula.

### Estructuras membranosas de la célula

Prácticamente todas las organelas de la célula están recubiertas de membranas compuestas fundamentalmente por lípidos y proteínas. Estas membranas son la membrana celular, la membrana nuclear, la membrana del retículo endoplásmico y las membranas de las mitocondrias, los lisosomas y el aparato de Golgi.

Los lípidos de las membranas proporcionan una barrera que evita el movimiento libre del agua y de las sustancias hidrosolubles de un compartimiento celular a otro, debido a que el agua no es soluble en los lípidos. No obstante, las moléculas proteicas de la membrana penetran a menudo todo el grosor de la membrana, constituyendo así unas vías especializadas, a menudo denominadas *poros*, para el paso de sustancias específicas a través de la misma. Además, otras muchas proteínas de la membrana son enzimas que catalizan un gran número de reacciones químicas diferentes, que serán descritas en este capítulo y en capítulos posteriores.





**FIGURA 2-2.** Reconstrucción de una célula típica que muestra las organelas internas del citoplasma y del núcleo.

## Membrana celular

La membrana celular, que reviste a la célula, es una estructura delgada, flexible y elástica con un grosor de tan sólo 7.5 a 10 nanómetros. Está formada casi por completo por proteínas y lípidos. La composición aproximada es un 55 % de proteínas, un 25 % de fosfolípidos, un 13 % de colesterol, un 4 % de otros lípidos y un 3 % de hidratos de carbono.

**LA BARRERA LIPÍDICA DE LA MEMBRANA CELULAR EVITA LA PENETRACIÓN DEL AGUA.** La Figura 2-3 representa la membrana celular. Su estructura básica es una *bicapa lipídica*, consistente en una delgada lámina de lípidos de sólo 2 moléculas de grosor que es continua a lo largo de la superficie celular. A lo largo de esta lámina lipídica se intercalan grandes moléculas de proteínas globulares.

La estructura básica de la bicapa lipídica son moléculas de fosfolípidos. Un extremo de cada una de las moléculas de fosfolípidos es hidrosoluble, o *hidrófila*. El otro extremo sólo es soluble en grasas, o *hidrófoba*. El extremo fosfato de los fosfolípidos es el extremo hidrófilo, y el extremo de ácido graso es el extremo hidrófobo.

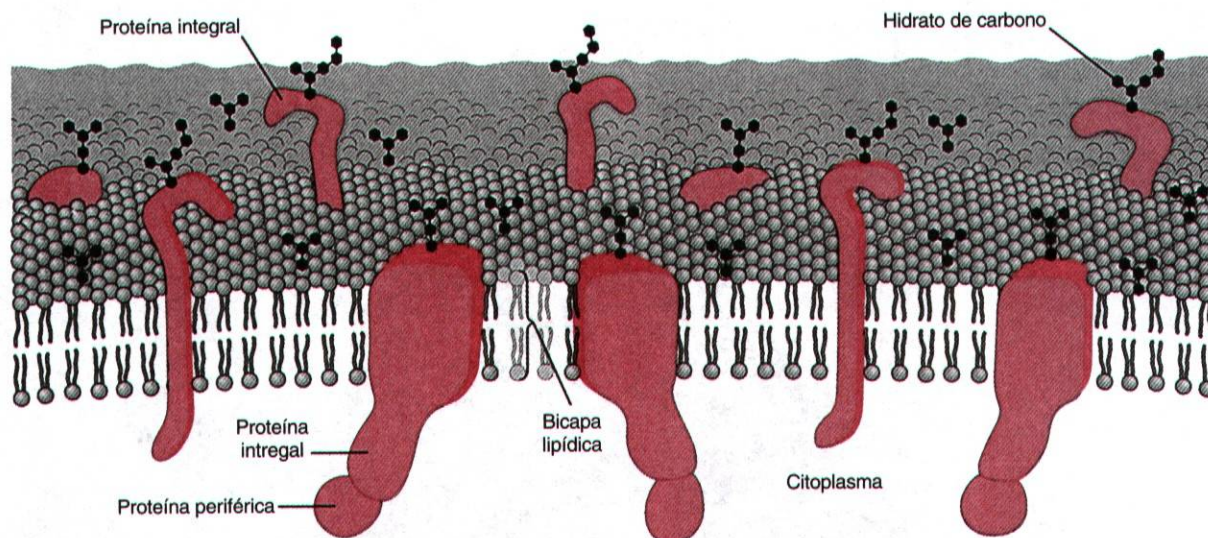
Las porciones hidrófobas de los fosfolípidos son repelidas por el agua, pero se atraen mutuamente entre sí, por lo que tienen una tendencia natural a alinearse unas al lado de otras en el centro de la membrana, tal y como se muestra en la Figura 2-3. Las porciones hidrófilas de fosfato cubren las dos superficies en contacto con el agua circundante.

La capa lipídica en el centro de la membrana es impermeable a las sustancias habituales hidrosolubles, tales como los iones, la glucosa y la urea. Por otro lado, las sustancias liposolubles, como el oxígeno, el dióxido de carbono y el alcohol, pueden atravesar esta porción de la membrana con facilidad.

Una característica especial de la bicapa lipídica es que es un *líquido*, no un sólido. Por tanto, pueden fluir literalmente porciones de la membrana desde un punto hasta otro a lo largo de la superficie de la membrana. Las proteínas u otras sustancias disueltas o que flotan en la bicapa lipídica difunden a todas las áreas de la membrana celular.

Las moléculas de colesterol de la membrana también son de naturaleza lipídica, debido a que sus núcleos esteroideos son muy liposolubles. En cierto sentido, estas moléculas están disueltas en





**FIGURA 2-3.** Estructura de la membrana celular, que está compuesta fundamentalmente por una bicapa lipídica de moléculas de fosfolípidos, pero con un gran número de moléculas proteicas sobresaliendo a través de la capa. Existen además moléculas de hidratos de carbono ancladas a las proteínas en la cara externa de la membrana y a moléculas proteicas adicionales en la cara interna. (De Lodish y Rothman: The assembly of cell membranes. Sci Am 240:48, 1979. © 1979 by Scientific American, Inc. Reservados todos los derechos.)

la bicapa de la membrana. Ayudan fundamentalmente a determinar el grado de permeabilidad de la bicapa a los constituyentes hidrosolubles de los líquidos corporales. El colesterol controla también la mayor parte de la fluidez de la membrana.

**PROTEÍNAS DE LA MEMBRANA CELULAR.** La Figura 2-3 representa también las masas globulares que flotan en la bicapa lipídica. Se trata de proteínas de membrana, muchas de las cuales son *glucoproteínas*. Existen dos tipos de proteínas: las *proteínas integrales*, que protruyen a través de toda la membrana, y las *proteínas periféricas*, que únicamente están ancladas a la superficie de la membrana y no la penetran.

Muchas de las proteínas integrales proporcionan *canales estructurales* (o *poros*) a través de los cuales pueden difundir las moléculas de agua y las sustancias hidrosolubles, en especial los iones, entre los líquidos extracelular e intracelular. Estos canales proteicos tienen además propiedades selectivas que determinan la difusión preferente de unas sustancias sobre otras.

Otras proteínas integrales actúan como *proteínas transportadoras* para llevar sustancias que, de otra forma, no podrían penetrar en la bicapa lipídica. En ocasiones, estas proteínas incluso transportan sustancias en sentido opuesto a su sentido natural de difusión, lo que se denomina «transporte activo». Otras actúan como *enzimas*.

Las proteínas periféricas se encuentran principalmente en la cara interna de la membrana y a menudo están ancladas a una de las proteínas integrales. Estas proteínas periféricas funcionan casi exclusivamente como enzimas o como otro tipo de reguladores de la función intracelular.

**HIDRATOS DE CARBONO DE LA MEMBRANA. EL «GLUCOCÁLIZ» CELULAR.** Los hidratos de carbono de la membrana se encuentran prácticamente siempre combinados con proteínas y lípidos en forma de *glucoproteínas* y *glucolípidos*. De hecho, la mayor parte de las proteínas integrales son glucoproteínas, y aproximadamente una décima parte de los lípidos de membrana son glucolípidos. Las porciones «gluco» de dichas moléculas sobresalen casi siempre hacia el exterior de la célula, quedando suspendidas por fuera de la superficie celular. Otros muchos compuestos hidrocarbonados, denominados *proteoglicanos*, que son principalmente sustancias hidrocarbonadas unidas a pequeños núcleos proteicos, a menudo se encuentran también débilmente anclados a la superficie externa de la célula. Así pues, en toda la superficie externa de la célula suele haber un revestimiento flotante de hidratos de carbono denominado *glucocáliz*.

Las moléculas de hidratos de carbono acopladas a la superficie externa de la célula desempeñan diversas funciones de importancia: 1) muchas de ellas están cargadas negativamente, lo que proporciona a la mayoría de las células una carga global negativa en su superficie que repele otros objetos con cargas negativas; 2) el glucocáliz de algunas células se ancla al glucocáliz de otras, uniendo a éstas entre sí; 3) muchos de los hidratos de carbono actúan como *receptores de sustancias* para unir hormonas como la insulina y, de este modo, activar las proteínas internas, las cuales a su vez activan una cascada de enzimas intracelulares; y 4) algunas participan en reacciones inmunitarias, tal y como se describirá en el Capítulo 34.



## El citoplasma y sus organelas

El citoplasma está lleno de partículas dispersas diminutas y grandes y organelas. La porción líquida clara del citoplasma en la que se encuentran dispersas las partículas se denomina *citosol*; éste contiene fundamentalmente proteínas disueltas, electrólitos y glucosa.

Dispersos por el citoplasma se encuentran glóbulos de grasas neutras, gránulos de glucógeno, ribosomas, vesículas secretoras y cinco organelas especialmente importantes: el *retículo endoplásmico*, el *aparato de Golgi*, las *mitocondrias*, los *lisosomas* y los *peroxisomas*.

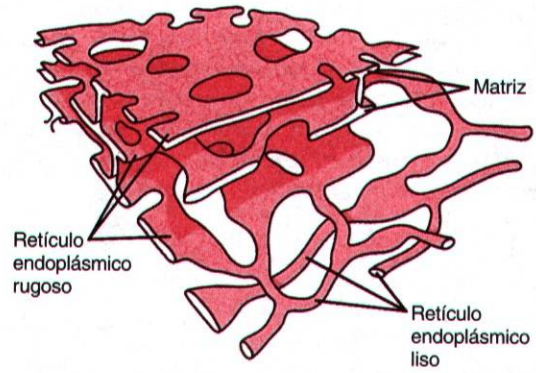
### Retículo endoplásmico

La Figura 2-2 muestra en el citoplasma una red de estructuras tubulares y vesiculares aplanadas denominada *retículo endoplásmico*. Los túbulos y vesículas están interconectados entre sí. Además, sus paredes están formadas por una bicapa lipídica membranosa que contiene grandes cantidades de proteínas y es similar a la membrana celular. En algunas células, como los hepatocitos, el área total de la superficie de esta estructura puede superar en 30 ó 40 veces el área de la membrana celular.

En la Figura 2-4 se muestra la estructura detallada de una pequeña porción de retículo endoplásmico. El interior de los túbulos y vesículas está lleno de la denominada *matriz endoplásmica*, un medio líquido acuoso diferente del líquido del citosol que rodea al retículo endoplásmico. La microscopía electrónica muestra que el espacio interno del retículo endoplásmico está conectado con el espacio existente entre las dos membranas de la membrana nuclear.

Las sustancias formadas en ciertas regiones de la célula penetran al espacio del retículo endoplásmico y, posteriormente, son transportadas a otras zonas de la célula. Además, la gran área superficial del retículo y los múltiples sistemas enzimáticos acoplados a sus membranas proporcionan la maquinaria para una compartición importante de las funciones metabólicas de la célula.

**RIBOSOMAS Y RETÍCULO ENDOPLÁSMICO RUGOSO.** Ancladas a las superficies externas de muchas regiones del retículo endoplásmico se encuentran numerosas pequeñas partículas granulares denominadas *ribosomas*. Las zonas en las que se encuentran dichas partículas suelen denominarse *retículo endoplásmico rugoso* o *granular*. Los ribosomas están compuestos por una mezcla de ácido ribonucleico (ARN) y proteínas, e intervienen en la síntesis de nuevas moléculas proteicas en las células, como se comentará más adelante en este capítulo y en el Capítulo 3.



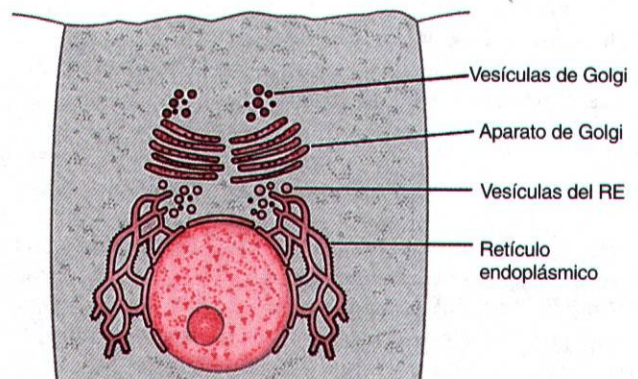
**FIGURA 2-4.** Estructura del retículo endoplásmico. (Modificado de DeRobertis EDP, Saez FA, DeRobertis EMF: Cell Biology, 6ª ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1975.)

**RETÍCULO ENDOPLÁSMICO LISO.** Parte del retículo endoplásmico carece de ribosomas acoplados. Esta zona se denomina *retículo endoplásmico liso* o *agranular*. El retículo liso interviene en la síntesis de sustancias lipídicas y en muchos otros procesos enzimáticos celulares.

### Aparato de Golgi

El aparato de Golgi, representado en la Figura 2-5, está íntimamente relacionado con el retículo endoplásmico. Posee membranas similares a las del retículo endoplásmico liso y suele estar compuesto por cuatro o más capas apiladas de vesículas cerradas, planas y delgadas próximas al núcleo. Este aparato es voluminoso en las células secretoras, dentro de las cuales se sitúa en el lado de la célula desde el cual se expulsan las sustancias a secretar.

El aparato de Golgi actúa en asociación con el retículo endoplásmico. Como muestra la Figura 2-5, del retículo endoplásmico brotan continuamente pequeñas «vesículas de transporte», también denominadas vesículas de retículo endoplásmico o simplemente *vesículas RE*, que poco después se fusio-



**FIGURA 2-5.** Aparato de Golgi típico y su relación con el retículo endoplásmico (RE) y el núcleo.



nan con el aparato de Golgi. De este modo, las sustancias contenidas en las vesículas RE son transportadas desde el retículo endoplásmico hasta el aparato de Golgi, donde serán posteriormente procesadas para formar los lisosomas, las vesículas secretoras u otros componentes citoplásmicos que se describirán más adelante.

### Lisosomas

Los lisosomas, representados en la Figura 2-2, son organelas vesiculares formadas a partir del aparato de Golgi que, posteriormente, se dispersan por todo el citoplasma. Los lisosomas proporcionan un *sistema digestivo intracelular* que permite a la célula digerir en su interior: 1) estructuras celulares dañadas, 2) partículas alimentarias ingeridas por la célula, y 3) material indeseable, como las bacterias. Los lisosomas difieren bastante entre los distintos tipo de células, pero suelen tener entre 250 y 750 nanómetros de diámetro. Están delimitados por una membrana de bicapa lipídica típica y contienen grandes cantidades de pequeños gránulos de 5 a 8 nanómetros de diámetro, que son agregados proteicos de hasta 40 *enzimas hidrolíticas (digestivas)* o *hidrolasas* diferentes. Una enzima hidrolítica es capaz de escindir un compuesto orgánico en dos o más partes, combinando el hidrógeno procedente de una molécula de agua con una parte del compuesto y la porción hidroxilo de la molécula de agua con la otra parte del compuesto. Por ejemplo, las proteínas son hidrolizadas para formar aminoácidos, el glucógeno se hidroliza para formar glucosa, y los lípidos se hidrolizan para formar ácidos grasos y glicerol.

En general, la membrana que rodea a los lisosomas evita que las enzimas hidrolíticas contenidas entren en contacto con otras sustancias de la célula y, por tanto, previene sus acciones digestivas. No obstante, en muchos trastornos celulares se rompe la membrana de algunos lisosomas y se liberan sus enzimas. Estas enzimas escinden entonces las sustancias orgánicas con las que entran en contacto en pequeñas sustancias muy difusibles, como los aminoácidos y la glucosa. Más adelante en este capítulo, se describen algunas de las funciones más específicas de los lisosomas.

### Peroxisomas

Los peroxisomas son parecidos físicamente a los lisosomas, pero difieren de éstos en dos aspectos importantes. En primer lugar, se cree que se forman por autorreplicación (o quizá por gemación a partir del retículo endoplásmico liso) en lugar de provenir del aparato de Golgi. En segundo lugar, contienen oxidasas en lugar de hidrolasas. Varias de estas oxidasas son capaces de combinar el oxí-

geno con hidrogeniones a partir de diferentes compuestos químicos celulares para formar peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ). El peróxido de hidrógeno es, a su vez, una sustancia muy oxidante, y actúa junto con la *catalasa*, otra enzima oxidante presente en grandes cantidades en los peroxisomas, para oxidar muchas sustancias que de otro modo envenenarían a la célula. Por ejemplo, cerca de la mitad del alcohol que ingiere una persona se destoxifica por este mecanismo mediante los peroxisomas de los hepatocitos.

### Vesículas secretoras

Una de las funciones más importantes de muchas células es la secreción de sustancias especiales. Casi todas estas sustancias secretoras se forman en el sistema retículo endoplásmico-aparato de Golgi y son liberadas, posteriormente, desde el aparato de Golgi al citoplasma dentro de las vesículas de almacenamiento denominadas *vesículas secretoras* o *gránulos secretores*. La Figura 2-6 muestra las típicas vesículas secretoras, dentro de las células acinares pancreáticas, que albergan en su interior proenzimas proteicas (enzimas aún no activadas). Las proenzimas se secretan más tarde, a través de la membrana celular externa, al conducto pancreático y, desde allí, hasta el duodeno, donde se activan y realizan sus funciones digestivas sobre los alimentos presentes en el tracto intestinal.

### Mitocondrias

Las mitocondrias, representadas en las Figuras 2-2 y 2-7, son llamadas las «centrales eléctricas» de la célula. Sin ellas, las células serían incapaces de extraer cantidades significativas de energía de los nutrientes y, en consecuencia, prácticamente todas las funciones celulares se interrumpirían.

Las mitocondrias se encuentran en todas las regiones del citoplasma, pero el número total en cada

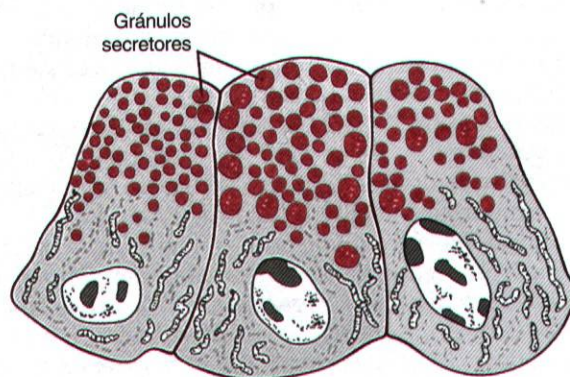
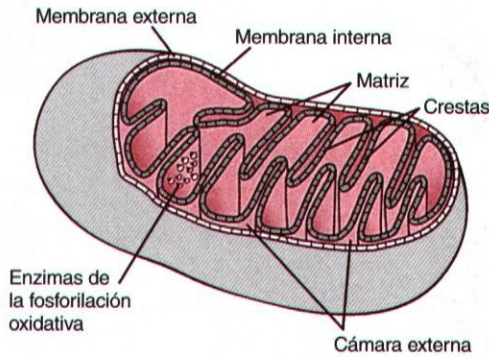


FIGURA 2-6. Gránulos secretores (vesículas secretoras) en las células acinares del páncreas.





**FIGURA 2-7.** Estructura de una mitocondria. (Modificado de DeRobertis EDP, Saez FA, DeRobertis EMF: Cell Biology, 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1975.)

célula varía desde menos de cien hasta varios miles, dependiendo de la cantidad de energía que requiere la célula. Además, se concentran en aquellas porciones de la célula que más contribuyen a su metabolismo energético. Varían también en tamaño y forma: algunas miden escasamente unos pocos cientos de nanómetros de diámetro y tienen forma globular; otras son alargadas, con un diámetro de hasta 1 micra y una longitud de hasta 7 micras, y otras son ramificadas y filamentosas.

La estructura básica de la mitocondria, mostrada en la Figura 2-7, consiste principalmente en dos membranas bicapa lipídica-proteína: una *membrana externa* y una *membrana interna*. Numerosas invaginaciones de la membrana interna forman *crestas* sobre las que se disponen las enzimas oxidativas. La cavidad interna de la mitocondria está llena de una *matriz* que contiene grandes cantidades de enzimas disueltas necesarias para extraer energía de los nutrientes. Estas enzimas actúan junto con las enzimas oxidativas de las crestas para producir la oxidación de los nutrientes, produciendo así dióxido de carbono y agua, al tiempo que se libera energía. La energía liberada se emplea para sintetizar una sustancia de alta energía denominada *trifosfato de adenosina (ATP)*. El ATP es posteriormente transportado fuera de la mitocondria y se difunde por toda la célula para liberar su energía donde sea necesaria, para efectuar las funciones celulares. Los detalles químicos de la formación del ATP por la mitocondria se describen en el Capítulo 67, pero al final de este capítulo, se exponen algunas de sus funciones básicas en la célula.

Las mitocondrias se replican ellas mismas, lo cual significa que una mitocondria puede formar una segunda mitocondria, una tercera mitocondria y así sucesivamente, en el momento en que la célula necesite mayores cantidades de ATP. De hecho, las mitocondrias contienen *ácido desoxirribonucleico (ADN)* similar al que se encuentra en el núcleo. En el Capítulo 3 veremos que el ADN es la sustancia básica del núcleo que controla la replica-

ción de la célula. El ADN de la mitocondria desempeña un papel parecido en la autorreplicación de esta organela.

### Estructuras filamentosas y tubulares de la célula

Las proteínas fibrilares de la célula suelen estar organizadas en filamentos o túbulos. Éstos se originan en forma de moléculas proteicas precursoras sintetizadas por los ribosomas en el citoplasma. Las moléculas precursoras se polimerizan para formar *filamentos*. Citemos, como ejemplo, la frecuente presencia en la zona externa del citoplasma, denominada *ectoplasma*, de abundantes filamentos de actina que proporcionan un soporte elástico para la membrana celular. En las células musculares, además, los filamentos de actina y miosina están organizados en una maquinaria contráctil especial, que es la base de la contracción muscular de todo el cuerpo y que se describe detalladamente en el Capítulo 6.

En todas las células existe un tipo especial de filamento rígido compuesto por moléculas de *tubulina* polimerizada, que se emplea para construir estructuras tubulares muy resistentes, los *microtúbulos*. La Figura 2-8 muestra microtúbulos típicos extraídos del flagelo de un espermatozoide.

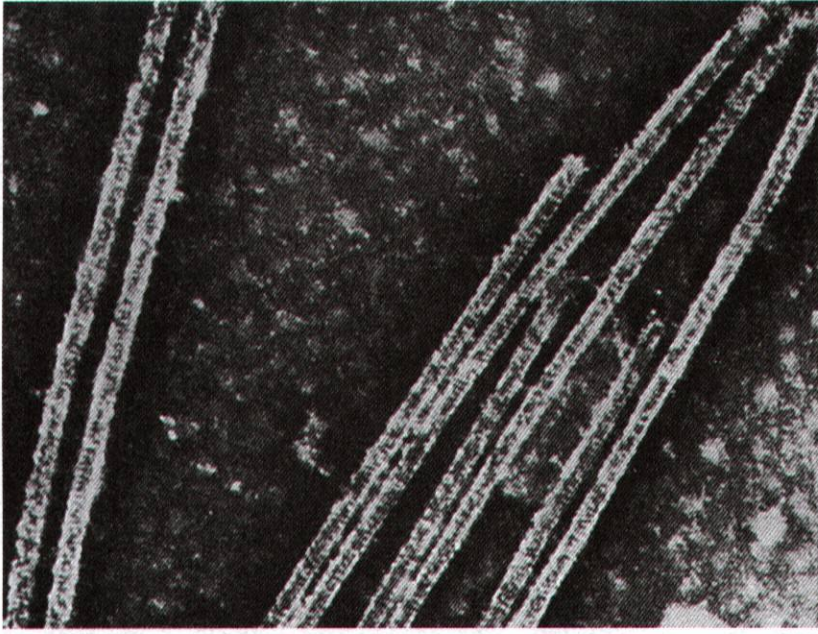
Otro ejemplo de microtúbulos es la estructura esquelética-tubular del centro de todos los cilios que se irradia desde el citoplasma celular hasta el extremo del cilio. Esta estructura se describe más adelante en el capítulo, y se muestra en la Figura 2-17. Los *centríolos* y los *husos mitóticos* de las células en fase de mitosis también están compuestos de microtúbulos rígidos.

Así pues, una función primordial de los microtúbulos es actuar como *citoesqueleto*, proporcionando estructuras físicas rígidas para determinadas regiones de las células.

### Núcleo

El núcleo es el centro de control de la célula. En resumen, el núcleo contiene grandes cantidades de ADN, que son los *genes*. Los genes determinan las características de las proteínas celulares, como las proteínas estructurales y las enzimas del citoplasma que regulan las actividades citoplásmicas. También controlan la reproducción; primero se reproducen los genes a sí mismos para generar dos juegos idénticos de genes, y a continuación se divide la célula mediante un proceso especial, denominado mitosis, para dar lugar a dos células hijas, cada una de las cuales recibe una de las dos dotaciones de genes. Todas estas actividades del núcleo se describen más detalladamente en el siguiente capítulo.





**FIGURA 2-8.** Microtúbulos extraídos del flagelo de un espermatozoide. (De Ciba Foundation: Principles of Biomolecular Organization. Boston: Little, Brown & Co, 1967.)

El aspecto del núcleo al microscopio no aporta muchas pistas sobre los mecanismos mediante los cuales desarrolla sus actividades de control. La Figura 2-9 muestra el aspecto del núcleo en interfase (período entre mitosis) con el microscopio óptico, observándose *material cromatínico* intensamente teñido en todo el nucleoplasma. Durante la mitosis, la cromatina se vuelve fácilmente identificable como *cromosomas* muy estructurados, los cuales se pueden ver con facilidad con el microscopio óptico, tal y como se muestra en el siguiente capítulo.

## Membrana nuclear

La *membrana nuclear*, también denominada *envoltura nuclear*, consiste en realidad en dos membranas de bicapa independientes, dispuestas una dentro de la otra. La membrana externa se encuentra en continuidad con el retículo endoplásmico

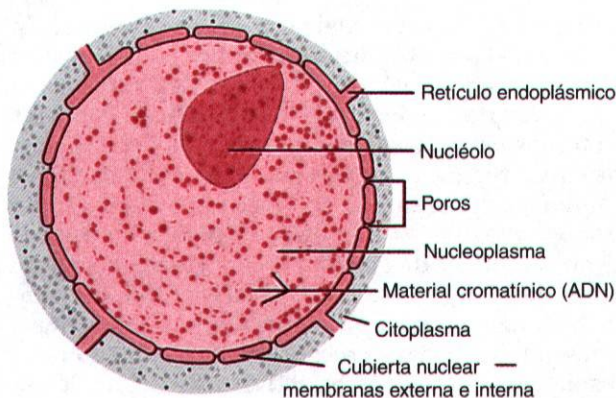
co del citoplasma celular, y el espacio entre las dos membranas nucleares también se continúa con el espacio contenido dentro del retículo endoplásmico, tal y como muestra la Figura 2-9.

La membrana nuclear está atravesada por varios miles de *poros nucleares*. En los bordes de los poros se anclan grandes complejos de moléculas proteicas, de forma que el área central de cada poro tiene sólo 9 nanómetros de diámetro. Este tamaño es suficiente como para permitir con relativa facilidad el paso de moléculas con un peso molecular de hasta 44 000.

## Nucléolo y formación de los ribosomas

Los núcleos de la mayoría de las células contienen una o más estructuras teñidas de forma específica, denominadas *nucléolos*. El nucléolo, a diferencia de la mayor parte de las organelas que se han descrito, carece de membrana limitante. Es simplemente un cúmulo de grandes cantidades de ARN y proteínas de los tipos encontrados en los ribosomas. El nucléolo se agranda considerablemente cuando la célula está sintetizando proteínas de forma activa.

La formación de los nucléolos (y también de los ribosomas en el citoplasma fuera del núcleo) comienza en el núcleo. En primer lugar, determinados genes de los cromosomas hacen que se sintetice ARN. Parte de éste se almacena en los nucléolos, pero la mayor parte es transportada al citoplasma a través de los poros nucleares. En el citoplasma, el ARN se utiliza en combinación con proteínas específicas para ensamblar los ribosomas «maduros» que desempeñan un papel esencial en la formación



**FIGURA 2-9.** Estructura del núcleo.



de las proteínas citoplasmáticas, como se describirá con mayor detalle en el Capítulo 3.

## COMPARACIÓN ENTRE LA CÉLULA ANIMAL Y LAS FORMAS DE VIDA PRECELULARES

Muchos de nosotros imaginamos la célula como el nivel de vida más inferior. Sin embargo, la célula es un organismo de gran complejidad, y fueron necesarios muchos cientos de millones de años para que se desarrollara tras la aparición en la tierra de la forma más precoz de vida, un organismo parecido a los *virus* actuales. La Figura 2-10 ilustra los tamaños relativos de: 1) el virus más pequeño conocido, 2) un virus grande, 3) una *rickettsia*, 4) una *bacteria*, y 5) una *célula nucleada*, demostrando que la célula posee un diámetro unas 1000 veces superior al del virus más pequeño y, por tanto, un volumen casi mil millones de veces mayor que el de ese virus. Del mismo modo, las funciones y la organización anatómica de la célula son también mucho más complejas que las de los virus.

El constituyente generador de vida esencial de los virus muy pequeños es un *ácido nucleico* incrustado en una cubierta proteica. Este ácido nucleico está compuesto por los mismos constituyentes de los ácidos nucleicos básicos (ADN o ARN) que se encuentran en las células de los mamíferos, y es capaz de autorreproducirse si dispone de las condiciones apropiadas. De este modo, el virus es capaz de propagar su linaje de generación en generación, y es, por tanto, una estructura viva como lo son la célula y los seres humanos.

A medida que evolucionó la vida, otros compuestos químicos aparte del ácido nucleico y de las proteínas sencillas pasaron a formar parte integral del organismo, y comenzaron a desarrollarse fun-

ciones especializadas en diferentes zonas del virus. Se formó una membrana alrededor del virus y, dentro de la membrana, una matriz líquida. En el interior de la matriz se desarrollaron a continuación compuestos químicos especializados para llevar a cabo funciones específicas; aparecieron muchas enzimas proteicas capaces de catalizar reacciones químicas, determinando de esta forma las actividades del organismo.

En etapas más tardías, particularmente en las fases de *rickettsia* y de *bacteria*, se desarrollaron *organelas* dentro del organismo. Estas organelas representan estructuras físicas de agregados químicos que realizan funciones con una eficacia mayor que la alcanzada por los compuestos químicos dispersos en la matriz líquida.

Finalmente, en la célula nucleada surgieron organelas de mayor complejidad, la más importante de las cuales es el propio *núcleo*. El núcleo distingue este tipo de células de las demás formas de vida más inferiores; esta estructura proporciona un centro de control para todas las actividades celulares y para la reproducción exacta de nuevas células generación tras generación, teniendo cada nueva célula esencialmente la misma estructura que su progenitora.

## SISTEMAS FUNCIONALES DE LA CÉLULA

En el resto de este capítulo, describiremos diversos sistemas funcionales representativos de la célula que la convierten en un organismo vivo.

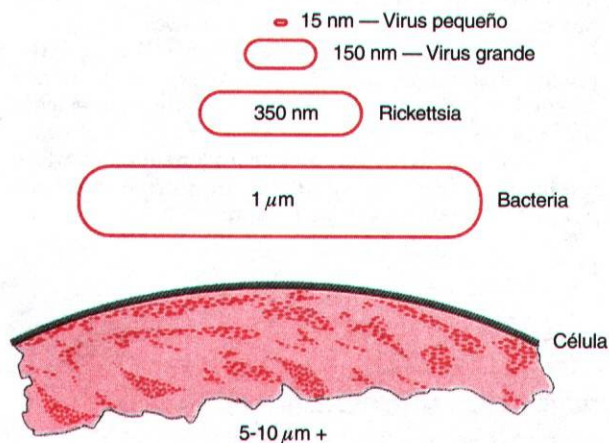
### Ingestión por parte de la célula: endocitosis

Para que una célula pueda vivir, crecer y reproducirse, necesita obtener nutrientes y otras sustancias a partir de los líquidos circundantes. La mayoría de las sustancias atraviesa la membrana celular mediante *difusión* y *transporte activo*.

La difusión implica sencillamente el desplazamiento a través de la membrana mediante un movimiento aleatorio de las moléculas de las sustancias, bien a través de los poros de la membrana celular, bien, en el caso de las sustancias liposolubles, a través de la matriz lipídica de la membrana.

El transporte activo supone el transporte real de una sustancia a través de la membrana mediante una estructura proteica que abarca todo el espesor de la membrana. Estos mecanismos de transporte son tan importantes para el funcionamiento de la célula que se describirán con más detalle en el Capítulo 4.

Las partículas muy grandes penetran al interior celular mediante una función especializada de la membrana denominada *endocitosis*. Las principa-



**FIGURA 2-10.** Comparación de tamaños de organismos precelulares con el de la célula promedio del cuerpo humano.



les formas de endocitosis son la *pinocitosis* y la *fagocitosis*. La pinocitosis supone la ingestión de glóbulos extremadamente pequeños que contienen líquido extracelular, formando diminutas vesículas en el citoplasma celular. La fagocitosis supone la ingestión de partículas grandes, como bacterias, células y porciones de tejidos degenerados.

**PINOCITOSIS.** La pinocitosis tiene lugar de forma continua en las membranas celulares de la mayoría de las células, pero es especialmente rápida en algunas de ellas. En los macrófagos, por ejemplo, se produce a tal velocidad que cerca del 3 % del total de la membrana del macrófago es englobado en forma de vesículas cada minuto. Aun así, las vesículas pinocíticas son tan pequeñas (normalmente de 100 a 200 nanómetros de diámetro) que la mayoría únicamente puede verse con el microscopio electrónico.

La pinocitosis es el único medio por el cual pueden entrar a la célula las grandes macromoléculas, como la mayor parte de las proteínas. De hecho, la velocidad a la que se forman las vesículas pinocíticas suele potenciarse cuando dichas macromoléculas se acoplan a la membrana celular.

La Figura 2-11 representa los pasos sucesivos de la pinocitosis, mostrando tres moléculas de proteínas ancladas a la membrana. Estas moléculas suelen estar unidas a *receptores* proteicos especializados sobre la superficie de la membrana, que son específicos del tipo de proteína que va a ser absorbida. Los receptores suelen estar concentrados en pequeñas depresiones de la superficie externa de la membrana celular denominadas *depresiones revestidas*. En la cara interna de la membrana celular y por debajo de estas hendiduras, existe un entramado de proteína fibrilar, denominada *clatrina*, así como otras proteínas, incluidos quizá los filamentos contráctiles de *actina* y *miosina*. Una vez que las moléculas proteicas se han unido a los receptores, las propiedades de superficie de la membrana local cambian de tal forma que toda la depresión se invagina y las proteínas fibrilares que rodean la depresión invaginada hacen que sus bor-

des se cierran englobando las proteínas acopladas y una pequeña cantidad de líquido extracelular. Inmediatamente después, la porción invaginada de la membrana se independiza de la superficie de la célula, formando una *vesícula pinocítica* en el interior del citoplasma celular.

Sigue sin conocerse la causa de que la membrana celular haga las contorsiones necesarias para formar las vesículas pinocíticas. Este proceso requiere energía del interior de la célula, que es suministrada por el ATP, una sustancia muy energética que se describe más adelante en este capítulo. También necesita la presencia de iones calcio en el líquido extracelular, que reaccionan probablemente con los filamentos de proteína contráctil bajo las depresiones revestidas, para proporcionar la fuerza necesaria para separar las vesículas de la membrana celular.

**FAGOCITOSIS.** La fagocitosis se produce de forma muy parecida a la pinocitosis, pero afecta a partículas grandes en vez de a moléculas. Sólo determinadas células tienen la capacidad de fagocitar, fundamentalmente los macrófagos tisulares y algunos leucocitos.

La fagocitosis se inicia cuando una partícula, tal como una bacteria, una célula muerta o restos tisulares, se une a los receptores de la superficie del fagocito. En el caso de las bacterias, éstas suelen estar ya unidas a un anticuerpo específico, que es el que se ancla a los receptores del fagocito, arrastrando consigo a la bacteria. Esta mediación de los anticuerpos se denomina *opsonización* y se describe en los Capítulos 33 y 34.

La fagocitosis sigue los siguientes pasos:

1. Los receptores de la membrana celular se unen a los ligandos de la superficie de la partícula.
2. Los bordes de la membrana alrededor de los puntos de anclaje se evaginan en una fracción de segundo para rodear toda la partícula; a continuación, cada vez más receptores de la membrana se acoplan progresivamente a los ligandos de la partícula, sucediendo todo esto rápidamente, a modo de cremallera, para formar una *vesícula fagocítica cerrada*.
3. La actina y otras fibras contráctiles del citoplasma rodean la vesícula fagocítica y se contraen alrededor de su borde externo, empujando la vesícula hacia el interior.
4. Las proteínas contráctiles independizan entonces la vesícula, dejándola en el interior de la célula, del mismo modo en que se forman las vesículas pinocíticas.

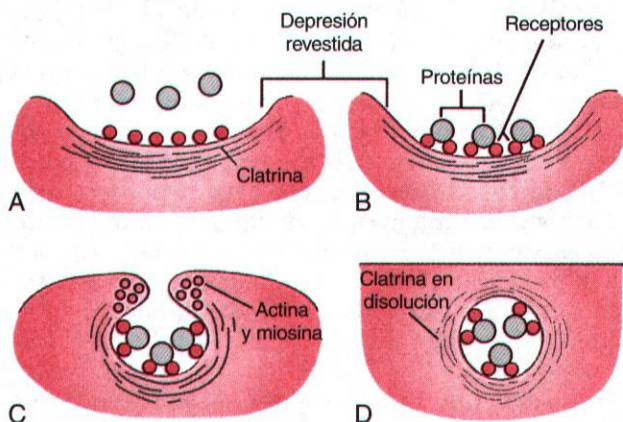


FIGURA 2-11. Mecanismo de la pinocitosis.

## Digestión en la célula de las sustancias extrañas pinocíticas y fagocíticas: función de los lisosomas

Casi inmediatamente después de que una vesícula pinocítica o fagocítica aparezca dentro de la



célula, se unen a la misma uno o varios lisosomas para vaciar sus hidrolasas ácidas en el interior de la vesícula, tal y como se muestra en la Figura 2-12. De este modo, se forma una *vesícula digestiva* en la que las hidrolasas ácidas comienzan a hidrolizar las proteínas, los hidratos de carbono, los lípidos y otras sustancias de la vesícula. Los productos de la digestión son pequeñas moléculas de aminoácidos, glucosa, fosfatos y otros, capaces de difundir posteriormente a través de la membrana de la vesícula hacia el citoplasma. Lo que queda de la vesícula digestiva, denominado *cuerpo residual*, representa las sustancias no digeribles. En la mayoría de los casos, dicho cuerpo es finalmente excretado a través de la membrana celular mediante un proceso denominado *exocitosis*, que es en esencia el opuesto a la endocitosis.

Así pues, los lisosomas pueden considerarse los *órganos digestivos* de las células.

**REGRESIÓN TISULAR Y AUTÓLISIS CELULAR.** Los tejidos corporales a menudo experimentan una regresión a un tamaño menor. Esto sucede, por ejemplo, en el útero tras un embarazo, en los músculos tras largos períodos de inactividad y en las glándulas mamarias al final de la lactancia. Los lisosomas son responsables de gran parte de esta regresión. Se desconocen los mecanismos por los cuales la falta de actividad en un tejido provoca un aumento de la actividad de los lisosomas.

Otra función especial de los lisosomas es la eliminación en los tejidos de las células o porciones de células dañadas por el calor, el frío, los traumatismos, factores químicos o cualquier otro factor. La lesión celular hace que se rompan los lisosomas. Las hidrolasas liberadas comienzan inmediatamente a digerir las sustancias orgánicas circundantes. Si el daño es leve, sólo se elimina una porción de la célula y ésta, a continuación, se repara. Si el daño es importante, se digiere toda la célula, proceso denominado *autólisis*. En este caso, la célula se elimina por completo, y normalmente se forma una nueva célula del mismo tipo mediante re-

producción mitótica de una célula adyacente para ocupar el lugar de la antigua.

Los lisosomas contienen además agentes bactericidas que pueden destruir las bacterias fagocitadas antes de que dañen a la célula. Estos agentes son la *lisozima*, que disuelve la membrana celular bacteriana, la *lisoferrina*, que capta el hierro y otros metales esenciales para el crecimiento bacteriano, y ácido a un pH aproximado de 5.0, que activa las hidrolasas e inactiva algunos de los sistemas metabólicos bacterianos.

En determinados trastornos genéticos del cuerpo, los lisosomas carecen de algunas de las enzimas digestivas habituales, especialmente las necesarias para digerir los agregados lipídicos o los gránulos de glucógeno. En tales situaciones, es frecuente que se acumulen cantidades extremas de lípidos o de glucógeno en las células de muchos órganos, en especial el hígado, lo que provoca la muerte precoz de la persona afectada.

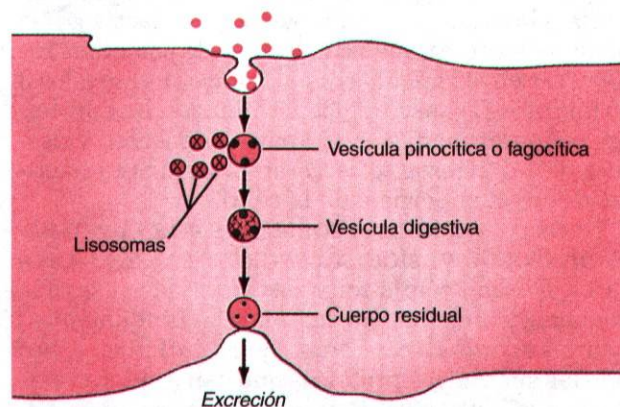
## Síntesis y formación de las estructuras celulares por el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi

### Funciones específicas del retículo endoplásmico

Ya se ha destacado la gran extensión del retículo endoplásmico y del aparato de Golgi, especialmente en las células secretoras. Estas estructuras están formadas fundamentalmente por membranas de bicapa lipídica similares a la membrana celular, y sus paredes están cargadas literalmente de enzimas proteicas que catalizan la síntesis de muchas de las sustancias necesarias para la célula.

La mayor parte de la síntesis comienza en el retículo endoplásmico. Los productos formados pasan a continuación al aparato de Golgi, donde son procesados antes de ser liberados al citoplasma. Primero describiremos los productos específicos que se sintetizan en cada porción del retículo endoplásmico y del aparato de Golgi.

**LAS PROTEÍNAS ESTÁN FORMADAS POR EL RETÍCULO ENDOPLÁSMICO RUGOSO.** El retículo endoplásmico rugoso se caracteriza por poseer un gran número de ribosomas anclados a la superficie externa de la membrana reticular. Como se describe en el Capítulo 3, las moléculas proteicas se sintetizan en las estructuras de los ribosomas. Los ribosomas expulsan algunas de las moléculas proteicas sintetizadas directamente al citosol, pero también liberan muchas más a través de la pared del retículo endoplásmico hacia el interior de las vesículas y túbulos endoplásmicos, esto es, la denominada *matriz endoplásmica*.



**FIGURA 2-12.** Digestión de sustancias en las vesículas pinocíticas y fagocíticas por enzimas derivadas de los lisosomas.



**SÍNTESIS DE LÍPIDOS POR EL RETÍCULO ENDOPLÁSMICO, ESPECIALMENTE POR EL RETÍCULO ENDOPLÁSMICO LISO.** El retículo endoplásmico sintetiza también lípidos, en especial fosfolípidos y colesterol. Éstos se incorporan rápidamente a la bicapa lipídica del propio retículo endoplásmico, haciendo así que éste se encuentre en continuo crecimiento. Esto ocurre fundamentalmente en la porción lisa del retículo endoplásmico.

Para evitar que el retículo endoplásmico crezca más allá de las necesidades de la célula, se desprenden continuamente del retículo endoplásmico liso pequeñas vesículas, denominadas *vesículas de retículo endoplásmico* (*vesículas RE*) o *vesículas de transporte*; veremos más adelante que la mayor parte de estas vesículas migra rápidamente hasta el aparato de Golgi.

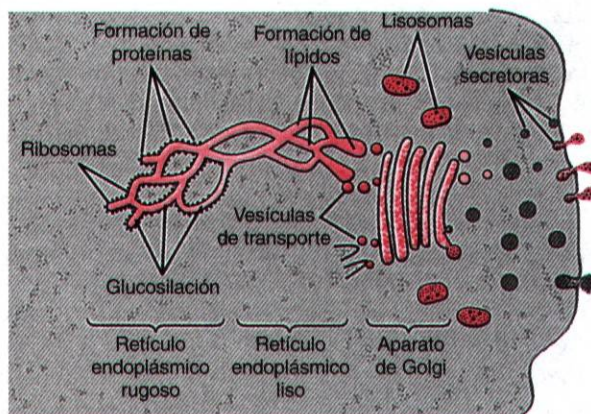
**OTRAS FUNCIONES DEL RETÍCULO ENDOPLÁSMICO.** Otras funciones importantes del retículo endoplásmico, en especial del liso, son las siguientes:

1. Suministra las enzimas que controlan la degradación del glucógeno cuando éste va a ser empleado para obtener energía.
2. Suministra un gran número de enzimas capaces de eliminar sustancias que pueden dañar la célula, como algunos fármacos. Esta detoxificación se realiza mediante coagulación, oxidación, hidrólisis, conjugación con ácido glucurónico u otras vías.

### Funciones específicas del aparato de Golgi

**FUNCIONES DE SÍNTESIS DEL APARATO DE GOLGI.** Aunque la principal función del aparato de Golgi es procesar sustancias ya formadas en el retículo endoplásmico, también posee la capacidad de sintetizar ciertos hidratos de carbono que no pueden formarse en el retículo endoplásmico. Esto es particularmente así en la formación de grandes polímeros de sacáridos unidos con pequeñas cantidades de proteína, los más importantes de los cuales son el *ácido hialurónico* y el *sulfato de condroitina*. Algunas de las numerosas funciones del *ácido hialurónico* y el *sulfato de condroitina* en el organismo son: 1) son los principales componentes de los proteoglicanos secretados en el moco y en otras secreciones glandulares; 2) son los principales componentes de la *sustancia fundamental* de los espacios intersticiales, actuando como relleno entre las fibras de colágeno y las células, y 3) son los componentes principales de la matriz orgánica del cartílago y del hueso.

**PROCESAMIENTO DE LAS SECRECIONES ENDOPLÁSMICAS POR EL APARATO DE GOLGI: FORMACIÓN DE VESÍCULAS.** La Figura 2-13 resume las principales funciones del retículo endoplásmico y del aparato de Golgi. A medida que las sustancias van siendo formadas en el retículo endoplásmico, especialmente las proteínas, son transportadas a través de los túbulos hacia las porciones del retículo



**FIGURA 2-13.** Formación de proteínas, lípidos y vesículas celulares por el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi.

lo endoplásmico liso situadas más próximas al aparato de Golgi. En este momento, se desprenden continuamente pequeñas *vesículas de transporte* compuestas por pequeñas envolturas de retículo endoplásmico liso, que difunden hacia la *capa más profunda* del aparato de Golgi. En el interior de dichas vesículas se encuentran las proteínas y otros productos sintetizados en el retículo endoplásmico.

Las vesículas de transporte se fusionan instantáneamente con el aparato de Golgi y vierten su contenido en los espacios vesiculares del aparato de Golgi. Aquí se añaden nuevas moléculas de hidratos de carbono a las secreciones. Otra importantísima función del aparato de Golgi es condensar las secreciones del retículo endoplásmico en paquetes muy concentrados. Las secreciones se van procesando y condensando a medida que se desplazan hacia las capas más externas del aparato de Golgi. Por último, del aparato de Golgi se desprenden de forma continua vesículas pequeñas y grandes, transportando en su interior las sustancias secretoras condensadas y difundiéndose a lo largo de toda la célula.

Podemos hacernos una idea de la duración de estos procesos de la forma siguiente: al bañar una célula glandular en aminoácidos radiactivos, se pueden detectar nuevas moléculas de proteínas radiactivas en el retículo endoplásmico rugoso a los 3 ó 5 minutos. Transcurridos 20 minutos, hay proteínas recién formadas en el aparato de Golgi, y después de 1 ó 2 horas se secretan proteínas radiactivas desde la superficie de la célula.

**TIPOS DE VESÍCULAS FORMADAS POR EL APARATO DE GOLGI: VESÍCULAS SECRETORAS Y LISOSOMAS.** En una célula muy secretora, las vesículas formadas por el aparato de Golgi son fundamentalmente *vesículas secretoras*, que contienen sobre todo las sustancias proteicas que van a ser secretadas por la superficie de la membrana celular. Estas vesículas difunden a la membrana celular y, posteriormente, se fusionan con ella y vacían sus



sustancias al exterior mediante el mecanismo denominado *exocitosis*, que es en esencia el contrario a la endocitosis. La exocitosis es, en la mayoría de los casos, estimulada por la entrada de iones calcio al interior de la célula; el ion calcio interactúa con la membrana vesicular mediante un mecanismo no conocido para provocar su fusión con la membrana celular, seguida a continuación por la exocitosis, es decir, la apertura de su superficie externa con extrusión de su contenido fuera de la célula.

Por otra parte, algunas de las vesículas están destinadas a un uso intracelular. Por ejemplo, determinadas zonas especializadas del aparato de Golgi forman los *lisosomas* ya descritos.

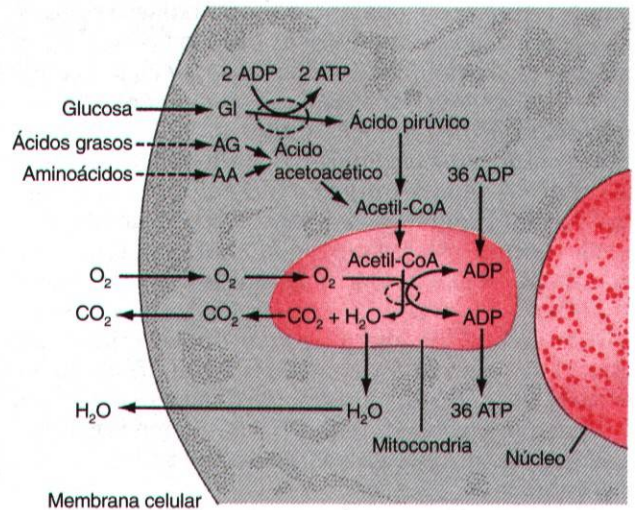
**UTILIZACIÓN DE LAS VESÍCULAS INTRACELULARES PARA REPONER LAS MEMBRANAS CELULARES.** Otras vesículas formadas por el aparato de Golgi terminan fusionándose con la membrana celular o con las membranas de otras estructuras intracelulares, como las mitocondrias o el retículo endoplásmico. Esto aumenta la extensión de dichas membranas, reponiéndolas a medida que se destruyen. La membrana celular, por ejemplo, pierde gran parte de su sustancia cada vez que forma una vesícula fagocítica o pinocítica, y son las vesículas procedentes del aparato de Golgi las que se encargan de reponer continuamente la membrana celular.

En resumen, el sistema membranoso del retículo endoplásmico y del aparato de Golgi representa un órgano altamente metabólico capaz de formar, tanto nuevas estructuras celulares, como sustancias secretoras que serán expulsadas de la célula.

## Extracción de energía a partir de los nutrientes: función de la mitocondrias

Las principales sustancias a partir de las cuales las células extraen la energía son los componentes alimentarios que reaccionan con el oxígeno, es decir, los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas. En el cuerpo humano, prácticamente todos los hidratos de carbono son transformados en *glucosa* por el aparato digestivo y el hígado antes de llegar a la célula. Del mismo modo, las proteínas son convertidas en *aminoácidos* y las grasas en *ácidos grasos*. La Figura 2-14 muestra la entrada en la célula del oxígeno y los componentes alimentarios: glucosa, ácidos grasos y aminoácidos. En el interior de la célula, los componentes alimentarios reaccionan químicamente con el oxígeno bajo la influencia de diversas enzimas que controlan la velocidad de las reacciones y que, además, canalizan la energía liberada en la dirección correcta. Los detalles de todas estas funciones digestivas y metabólicas se explican en los Capítulos 62 al 72.

De forma esquemática, podemos decir que casi todas estas reacciones oxidativas se producen dentro de las mitocondrias, y la energía liberada se

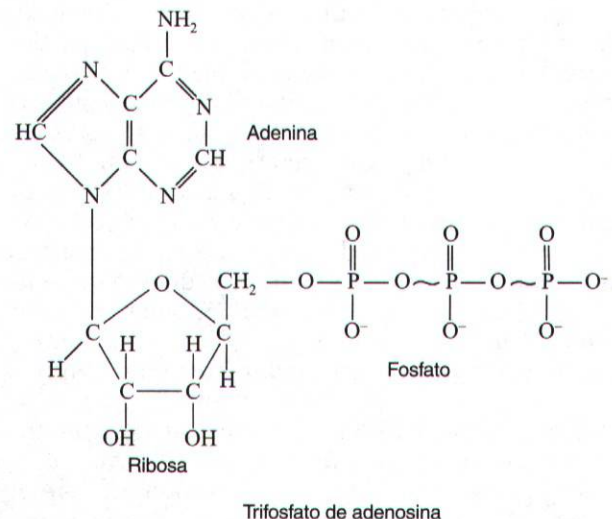


**FIGURA 2-14.** Formación de trifosfato de adenosina (ATP) en la célula, que muestra que la mayor parte del ATP se sintetiza en la mitocondria.

emplea fundamentalmente para formar el compuesto de alta energía denominado *trifosfato de adenosina (ATP)*. Es el ATP, y no los propios componentes alimentarios, el que se utiliza en toda la célula para proporcionar energía para, prácticamente, todas las reacciones metabólicas intracelulares.

## Características funcionales del ATP

La fórmula del ATP es:



El ATP es un nucleótido constituido por una base nitrogenada, la *adenina*, la pentosa *ribosa* y tres *radicales fosfato*. Los dos últimos radicales fosfato están conectados con el resto de la molécula mediante los denominados *enlaces de fosfato de alta energía*, representados en la fórmula anterior



por el símbolo  $\sim$ . Cada uno de estos enlaces contiene aproximadamente 12 000 calorías de energía por mol de ATP en las condiciones físicas del cuerpo, lo cual es muchas veces más que la energía almacenada en los enlaces químicos habituales de otros compuestos orgánicos. Por ello se les denomina enlaces «de alta energía». Además, el enlace de fosfato de alta energía es muy lábil, de modo que puede escindirse instantáneamente a demanda cuando se requiera energía para otras reacciones celulares.

Cuando el ATP libera su energía, se separa un radical de ácido fosfórico y se forma el *difosfato de adenosina* (ADP). La energía derivada se usa, a su vez, para prácticamente todas las funciones celulares, como la síntesis de sustancias y la contracción muscular.

Para reconstituir el ATP celular a medida que se consume, la energía derivada de los nutrientes celulares determina que el ADP y el ácido fosfórico se combinen nuevamente para formar nuevo ATP, y todo el proceso se repite una y otra vez. Por ello, se conoce al ATP como la *moneda energética* de la célula, ya que puede consumirse y rehacerse una vez tras otra en un proceso de tan sólo unos pocos minutos de duración.

**PROCESOS QUÍMICOS EN LA FORMACIÓN DEL ATP: PAPEL DE LAS MITOCONDRIAS.** Al entrar en la célula, la glucosa es sometida a la acción de enzimas del *citoplasma* que la convierten en *ácido pirúvico* (proceso denominado *glucólisis*). Una pequeña cantidad de ADP es transformada en ATP mediante la energía liberada por dicha conversión, pero tal cantidad representa menos del 5 % del metabolismo energético global de la célula.

La mayor parte, con diferencia, de la síntesis de ATP de la célula, aproximadamente el 95 %, se lleva a cabo en las mitocondrias. El ácido pirúvico derivado de los hidratos de carbono, los ácidos grasos de los lípidos y los aminoácidos de las proteínas son transformados finalmente en el compuesto *acetil-CoA* en la matriz de la mitocondria. Esta sustancia se degrada a su vez, con el propósito de extraer su energía, mediante otra serie de enzimas de la matriz mitocondrial, a través de una secuencia de reacciones químicas denominada *ciclo del ácido cítrico* o *ciclo de Krebs*. Dichas reacciones químicas se explican detalladamente en el Capítulo 67.

En el ciclo del ácido cítrico la acetil-CoA se escinde en sus componentes, *átomos de hidrógeno* y *dióxido de carbono*. El dióxido de carbono difunde al exterior de las mitocondrias y con el tiempo al exterior celular, para ser finalmente excretado del cuerpo a través de los pulmones.

Los átomos de hidrógeno, por el contrario, son muy reactivos y se combinan instantáneamente con el oxígeno que ha difundido también hacia las mitocondrias. Esto libera una tremenda cantidad de energía, que es utilizada por las mitocondrias

para convertir grandes cantidades de ADP en ATP. Los procesos de dichas reacciones son complejos, y requieren de la participación de un gran número de enzimas proteicas que forman parte integral de las *crestas membranosas* que protruyen hacia la matriz mitocondrial. El hecho desencadenante es la eliminación de un electrón del átomo de hidrógeno, con lo que se convierte en ion hidrógeno. El acontecimiento final es el movimiento de los iones hidrógeno a través de grandes proteínas globulares denominadas *ATP sintetasa*, que protruyen a modo de montículos en las membranas de las crestas mitocondriales. Por último, la ATP sintetasa es una enzima que utiliza energía a partir del movimiento de los iones hidrógeno para producir la conversión del ADP en ATP, al tiempo que los iones hidrógeno se combinan con el oxígeno para formar agua. El ATP recién formado es transportado fuera de las mitocondrias hacia todas las regiones del citoplasma celular y del nucleoplasma, donde se utiliza para proporcionar energía a las diferentes funciones celulares.

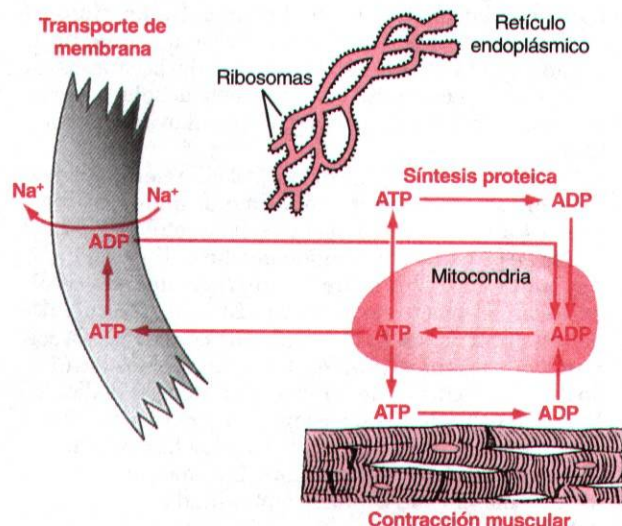
El proceso global de síntesis del ATP se denomina *mecanismo quimiosmótico* de la formación del ATP. Los detalles químicos y físicos de dicho mecanismo se abordan en el Capítulo 67, y muchas de las funciones metabólicas del ATP en el cuerpo se exponen en los Capítulos 67 al 71.

**UTILIZACIÓN DEL ATP PARA LA FUNCIÓN CELULAR.** El ATP se emplea para promover tres grandes categorías de funciones celulares: 1) el *transporte de membrana*, 2) la *síntesis de compuestos químicos* en la célula, y 3) el *trabajo mecánico*. En la Figura 2-15 se ilustran mediante ejemplos estos usos del ATP: 1) como suministro energético para el transporte del sodio a través de la membrana celular, 2) para promover la síntesis proteica por los ribosomas, y 3) para proporcionar la energía necesaria durante la contracción muscular.

Además del transporte de membrana del sodio, la energía suministrada por el ATP es necesaria para transportar los iones potasio, calcio, magnesio, cloruro, urato, hidrógeno y otros muchos y diversas sustancias orgánicas. El transporte de membrana es tan importante para la función celular que algunas células, como las células de los túbulos renales, utilizan hasta un 80 % del ATP que forman en las células únicamente para este propósito.

Además de las proteínas, las células sintetizan fosfolípidos, colesterol, purinas, pirimidinas y un gran número de otras sustancias. La síntesis de casi todos los compuestos químicos requiere energía. Por ejemplo, una sola molécula proteica podría estar formada por varios miles de aminoácidos unidos entre sí mediante enlaces peptídicos; la formación de cada uno de estos enlaces requiere la ruptura de cuatro enlaces de alta energía. Así pues, por cada molécula proteica formada es necesaria la energía de muchos miles de moléculas de ATP. De hecho, algunas células utilizan cerca del





**FIGURA 2-15.** Utilización del trifosfato de adenosina (ATP) para proporcionar energía para tres funciones principales de la célula: transporte de membrana, síntesis proteica y contracción muscular.

75 % de todo el ATP formado sólo para sintetizar nuevos compuestos químicos, en especial moléculas proteicas. Esto es particularmente cierto durante la fase de crecimiento de las células.

La última función importante del ATP es proporcionar energía para que las células especiales desarrollen un trabajo mecánico. En el Capítulo 6 veremos que cada contracción de una fibra muscular necesita consumir una enorme cantidad de ATP. Existen otras células que desarrollan un trabajo mecánico distinto, especialmente mediante los *movimientos ciliar* y *ameboide*, que se describen al final de este capítulo. La fuente de energía para todos estos tipos de trabajo mecánico es el ATP.

Así pues, resumiendo, el ATP siempre está disponible para liberar su energía rápidamente, y casi de forma explosiva, en cualquier lugar de la célula que lo necesite. Para reponer el ATP utilizado por la célula, se degradan hidratos de carbono, grasas y proteínas mediante reacciones químicas mucho más lentas, y la energía liberada se emplea para sintetizar nuevo ATP. Más del 95 % de este ATP se forma en la mitocondria, lo que justifica el nombre de «central eléctrica» de la célula con el que se conoce a esta organela.

## Locomoción de las células

El tipo de movimiento celular más importante que se produce en el cuerpo es, con diferencia, el de las células musculares especializadas de los músculos esquelético, cardíaco y liso, los cuales constituyen casi el 50 % de toda la masa corporal. Las funciones especializadas de dichas células se describen en los Capítulos 6 al 9. En otras células se producen otros dos tipos de movimientos, el *movimiento ameboid* y el *movimiento ciliar*.

## Movimiento ameboid

El movimiento ameboid supone el desplazamiento de toda una célula con respecto a su entorno. Un ejemplo es el movimiento de los leucocitos a través de los tejidos. Recibe su nombre del hecho de que las amebas se mueven de esa forma y han proporcionado una excelente herramienta para la investigación de este fenómeno.

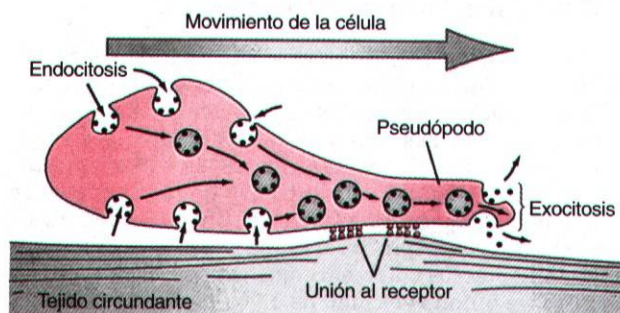
El movimiento ameboid comienza, de forma característica, por la protrusión de un *pseudópodo* en uno de los extremos de la célula. El pseudópodo se proyecta lejos del cuerpo celular, a continuación se ancla a una nueva área tisular y, por último, el resto de la célula es atraída hacia el pseudópodo. La Figura 2-16 representa el proceso, mostrando una célula elongada cuyo extremo de la derecha es un pseudópodo protruyendo. La membrana de este extremo de la célula se mueve continuamente hacia delante, y la membrana del extremo izquierdo de la célula lo sigue continuamente a medida que se desplaza la célula.

**MECANISMO DEL MOVIMIENTO AMEBOIDE.** La Figura 2-16 muestra el principio general del movimiento ameboid. Básicamente, es el resultado de una formación continua de nueva membrana en el extremo de avance del pseudópodo y de una absorción continua de la membrana en las porciones media y posterior de la célula. Además, son esenciales otros dos efectos para el movimiento de la célula hacia delante. El primero es el anclaje del pseudópodo a los tejidos circundantes para poder fijar su posición adelantada, mientras que el resto del cuerpo celular es traccionado hacia el punto de anclaje. Este anclaje es efectuado por *receptores proteicos* que revisten el interior de las vesículas exocíticas. Una vez convertidas en parte de la membrana del pseudópodo, las vesículas se abren de forma que su interior se vuelve hacia el exterior, y los receptores sobresalen hacia fuera y entran en contacto con los ligandos de los tejidos circundantes.

En el extremo opuesto de la célula, los receptores se separan de sus ligandos para formar vesículas endocíticas. A continuación, en el interior celular, estas vesículas se desplazan hacia el extremo pseudopodal de la célula, donde se utilizan para formar nueva membrana del pseudópodo.

El segundo factor esencial para el movimiento es conseguir la energía necesaria para traccionar del cuerpo celular en la dirección del pseudópodo. Experimentos recientes sugieren lo siguiente como respuesta a esto:

En el citoplasma de todas las células existe una cantidad moderada o grande de la proteína *actina*.



**FIGURA 2-16.** Movimiento ameboid de una célula.



Gran parte de la actina está en forma de moléculas aisladas que no proporcionan ninguna fuerza motriz; no obstante, cuando se polimerizan para formar un entramado filamentoso, éste se contrae al unirse a una proteína ligadora de la actina como es la *miosina*. El aporte energético para todo el proceso procede del ATP. Esto es lo que sucede en el pseudópodo de una célula en movimiento, donde dicho entramado de filamentos de actina comienza a formarse de nuevo en el interior del pseudópodo en crecimiento. La contracción se produce también en el ectoplasma del cuerpo celular, en el cual ya existe un entramado de actina bajo la membrana celular.

**TIPOS DE CÉLULAS QUE MUESTRAN MOVIMIENTO AMEBOIDE.** Las células del cuerpo humano que más frecuentemente muestran movimiento ameboide son los *leucocitos* al abandonar la sangre hacia los tejidos en forma de *macrófagos tisulares* o *micrófagos*. Otros muchos tipos de células pueden moverse mediante desplazamiento ameboide en determinadas circunstancias. Los fibroblastos, por ejemplo, se mueven dentro de una zona dañada para facilitar la reparación de la lesión. Incluso las células germinales de la piel, que habitualmente son células completamente asentadas, se desplazan hacia una área seccionada para reparar la herida. Por último, el movimiento celular es especialmente importante en el desarrollo del embrión y del feto tras la fecundación del óvulo, porque las células embrionarias, a menudo, deben migrar a grandes distancias desde sus primordios de origen hacia nuevas áreas durante el desarrollo de las estructuras especiales.

**CONTROL DEL MOVIMIENTO AMEBOIDE. QUIMIOTAXIS.** El factor más importante que suele iniciar el movimiento ameboide es el proceso denominado *quimiotaxis*. Éste tiene lugar gracias a la aparición de ciertas sustancias químicas en los tejidos. Toda sustancia química que desencadena la quimiotaxis se denomina *sustancia quimiotáctica*. La mayoría de las células que muestran un movimiento quimiotáctico se desplaza hacia la fuente de la sustancia quimiotáctica, es decir, desde una zona de baja concentración hacia una zona más concentrada. Este fenómeno recibe el nombre de *quimiotaxis positiva*. Otras células se alejan de la fuente, lo que se denomina *quimiotaxis negativa*.

Pero ¿cómo controla la quimiotaxis la dirección del movimiento ameboide? Aunque la respuesta no es segura, se sabe que la región de la célula más expuesta a la sustancia quimiotáctica desarrolla cambios en su membrana que afectan a la protrusión del pseudópodo.

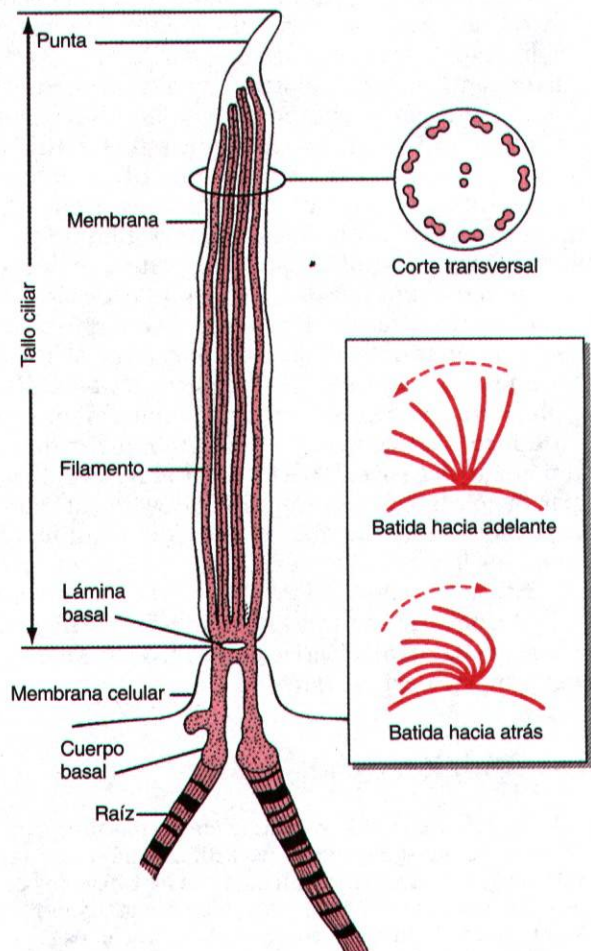
### Cilios y movimientos ciliares

Un segundo tipo de movimiento celular, el *movimiento ciliar*, es el movimiento de los cilios en forma de látigo sobre la superficie de las células. Esto se produce en el cuerpo humano únicamente en dos lugares: en las superficies internas de las vías respiratorias y en las superficies internas de las trompas de Falopio del aparato reproductor. En la cavidad nasal y en las vías respiratorias inferiores, el movimiento en látigo de los cilios hace que una capa de moco se desplace a una velocidad de 1 cm/min hacia la faringe. De este modo, se limpian continuamente las vías respiratorias del moco y de cualquier partícula que

haya quedado atrapada en el mismo. En las trompas de Falopio, los cilios originan un lento movimiento de líquido desde el orificio abdominal de la trompa de Falopio hacia la cavidad uterina; este desplazamiento de líquido transporta el óvulo desde el ovario hasta el útero.

Como muestra la Figura 2-17, el cilio tiene el aspecto de un pelo recto o curvo puntiagudo que se proyecta de 2 a 4 micras fuera de la superficie celular. En cada célula se proyectan a menudo muchos cilios; por ejemplo, hasta 200 cilios sobre la superficie de cada célula epitelial del tracto respiratorio. El cilio está cubierto por una protrusión de la membrana celular y está sostenido por 11 microtúbulos, 9 túbulos dobles localizados en la periferia del cilio y 2 túbulos sencillos situados en el centro, tal y como muestra el corte transversal de la figura. Cada cilio es un sobrecrecimiento de una estructura situada inmediatamente por debajo de la membrana celular, denominada *cuerpo basal* del cilio.

El *flagelo de un espermatozoide* se parece a un cilio. De hecho, tiene prácticamente la misma estructura y el mismo tipo de mecanismo contráctil. Sin embargo, el flagelo es más largo y se mueve en forma de ondas casi sinusoidales en lugar de hacerlo en forma de látigo.



**FIGURA 2-17.** Estructura y función del cilio. (Modificado de Satir P: Cilia. Sci Am 204:108, 1961. © 1961 de Scientific American, Inc. Reservados todos los derechos.)



El recuadro de la Figura 2-17 muestra el movimiento del cilio. Éste se desplaza hacia delante mediante un golpe brusco y rápido similar a un latigazo, de 10 a 20 veces por segundo, doblándose marcadamente en la zona que se proyecta desde la superficie celular. A continuación, se dirige lentamente hacia atrás hasta su posición inicial. El batido rápido hacia delante empuja el líquido adyacente a la célula en la dirección de desplazamiento del cilio. Posteriormente, el lento movimiento de arrastre en la dirección opuesta no tiene prácticamente efecto sobre el desplazamiento del líquido. Como resultado, el líquido es propulsado de forma continua en la dirección del empuje rápido hacia delante. Se trata de un medio eficaz para desplazar líquidos desde una parte de la superficie hasta otra, ya que la mayoría de las células ciliadas presenta un gran número de cilios sobre su superficie y todos los cilios están orientados en la misma dirección.

**MECANISMO DEL MOVIMIENTO CILIAR.** Aunque no todos los aspectos del movimiento ciliar están claros, sabemos lo siguiente: en primer lugar, los nueve túbulos dobles y los dos túbulos sencillos se encuentran unidos entre sí mediante un complejo de puentes transversales proteicos. Todo este complejo de túbulos y puentes transversales se denomina *axonema*. En segundo lugar, incluso después de eliminar la membrana y de destruir otros elementos de los cilios aparte del axonema, los cilios pueden seguir batiendo en condiciones apropiadas. En tercer lugar, existen dos condiciones necesarias para que el axonema siga batiendo una vez eliminadas las otras estructuras de los cilios: 1) la presencia de ATP y, 2) las condiciones iónicas apropiadas, como las concentraciones correctas de magnesio y calcio. En cuarto lugar, durante el movimiento de los cilios hacia delante, los túbulos dobles del extremo delantero del cilio resbalan hacia la punta del cilio, mientras que los de la parte trasera permanecen en su lugar. En quinto lugar, desde cada túbulo doble se proyectan, hacia un túbulo doble adyacente, múltiples brazos proteicos constituidos por la proteína *dineína*, que tiene actividad ATPasa.

Dada esta información básica, se ha determinado que la liberación de energía a partir del ATP en contacto con los brazos de la dineína ATPasa hace que las cabezas de dichos brazos «se arrastren» a lo largo de la superficie del túbulo doble adyacente. Si los túbulos frontales se arrastran hacia el exterior mientras los traseros permanecen estacionarios, el cilio se dobla.

No se conoce el mecanismo de control de la contracción ciliar. Los cilios de algunas células genéticamente anormales carecen de los dos túbulos simples centrales y no consiguen batir. Así pues, se supone que, para activar los brazos de dineína, se transmite alguna señal, quizá electroquímica, a lo largo de estos dos túbulos centrales.

## BIBLIOGRAFÍA

- Anderson WF: Gene therapy. *Sci Am* 273:124, 1995.
- Benos DJ: Introduction to medical physiology: cellular membranes and transmembrane transport of solutes and water. *Am J Physiol* 271:S2, 1996.
- Bowen ID, Bowen SM, Jones AH: Mitosis and Apoptosis: Matters of Life and Death. London: Chapman and Hall, 1998.
- Brandt PC, Vanaman TC: The plasma membrane calcium pump: not just another pretty ion translocase. *Glycobiology* 6:665, 1996.
- Bretscher MS: Getting membrane flow and the cytoskeleton to cooperate in moving cells. *Cell* 87:601, 1996.
- Calafos N, Scheller RH: Synaptic vesicle biogenesis, docking, and fusion: a molecular description. *Physiol Rev* 76:1, 1996.
- Caplan MJ: Membrane polarity in epithelial cells: protein sorting and establishment of polarized domains. *Am J Physiol* 272:F425, 1997.
- Conaway RC, Conaway JW: Transcription: Mechanisms and Regulation. New York: Raven Press, 1994.
- Conn PM, Goodman HM: Handbook of Physiology: Cellular Endocrinology. Bethesda: American Physiological Society, 1997.
- Cossart P, Boquet P, Normark S, Rapuoli R: Cellular microbiology emerging. *Science* 271:315, 1996.
- Damjanov L: Color Atlas of Histopathology. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.
- Davis LG, et al: Basic Methods in Molecular Biology. 2nd ed. Norwalk, CT: Appleton & Lange, 1994.
- Dickson RB, Salomon DS: Hormones and Growth Factors in Development and Neo-plasia. New York: Wiley-Liss, 1998.
- Disalvo EA, Simon SA: Permeability and Stability of Lipid Bilayers. Boca Raton: CRC Press, 1994.
- Doren MV, Lehmann R: Cell migration: don't tread on me. *Curr Biol* 7:R148, 1997.
- Fantes P, Brooks R: The Cell Cycle: A Practical Approach. New York: Oxford University Press, 1994.
- Franzini-Armstrong C: Functional significance of membrane architecture in skeletal and cardiac muscle. *Soc Gen Physiol Ser* 5 1:3, 1996.
- Gartner LP, Hatt JL: Color Atlas of Histology. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994.
- Georgatos SD, Maisson C: Integration of intermediate filaments into cellular organelles. *Int Rev Cytol* 164:91, 1996.
- German RN, Castellino F, Han R, et al: Processing and presentation of endocytically acquired protein antigens by MHC class II and class I molecules. *Immunol Rev* 151:5, 1996.
- Goodman SR: Medical Cell Biology. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1994.
- Guan JL, Chen HC: Signal transduction in cell-matrix interactions. *Int Rev Cytol* 168:81, 1996.
- Hancock IC: Bacterial cell surface carbohydrates: structure and assembly. *Biochem Soc Trans* 25: 183, 1997.
- Hoffman JF: Handbook of Physiology. Sec.14: Cell Physiology. New York: Oxford University Press, 1997.
- Hoffman JF, Jamieson JD: Handbook of Physiology: Cell Physiology. Bethesda: American Physiological Society, 1997.
- Holowka D, Baird B: Antigen-mediated IGE receptor aggregation and signalling: a window on cell surface structure and dynamics. *Annu Rev Biophys Biomol Struct* 25:79, 1996.
- Inagami T, Naruse M, Hoover R: Endothelium as an endocrine organ. *Annu Rev Physiol* 57:171, 1995.
- Jeon KW: A Survey of Cell Biology. San Diego: Academic Press, 1997.
- Kaneko T: Cell biology of somatolactin. *Int Rev Cytol* 169:1, 1996.
- Kopito RR: ER quality control: the cytoplasmic connection. *Cell* 88:427, 1997.
- Lang F: Cell Volume Regulation. New York: Karger, 1998.
- Laufenburger DA, Horwitz AF: Cell migration: a physically integrated molecular process. *Cell* 84:359, 1996.
- Laurent TC: The Chemistry, Biology, and Medical Applications of Hyaluronate and its Derivatives. London: Portland Press, 1998.
- Leviton IB, Kaczmarek LK: The Neuron. New York: Oxford University Press, 1996.
- Lewin B: Genes VI. New York: Oxford University Press, 1997.
- Liu YJ, Grouard G, de Bouteiller O, Banchereau J: Follicular dendritic cells and germinal centers. *Int Rev Cytol* 166:139, 1996.
- Marks AR: Intracellular calcium-release channels: regulators of cell life and death. *Am J Physiol* 272:H597, 1997.
- McNeil PL, Steinhart RA: Loss, restoration, and maintenance of plasma membrane integrity. *J Cell Biol* 137:1, 1997.
- Mellman I: Endocytosis and molecular sorting. *Annu Rev Cell Devel Biol* 12:575, 1996.
- Miller M, Park MK, Hanover JA: Nuclear pore complex: structure, function, and regulation. *Physiol Rev* 71:909, 1991.
- Mitchinson TJ, Cramer, LP: Actin-based cell motility and cell locomotion. *Cell* 84:37, 1996.
- Moore KL, Persaud TVN: The Developing Human: Clinically Oriented Embryology. Philadelphia: WB Saunders Co, 1993.
- Moussa SA: Cell Adhesion Molecules and Matrix Proteins. Georgetown, TX: Landes, 1998.
- Mumby MC, Walter G: Protein serine/threonine phosphatases: structure, regulation, and functions in cell growth. *Physiol Rev* 73:673, 1993.
- Oliff A, Gibbs JB, McCormick F: New molecular targets for cancer therapy. *Sci Am* 275:144, 1996.
- Ozawa T: Genetic and functional changes in mitochondria associated with aging. *Physiol Rev* 77:425, 1997.



- Pagano M: Cell Cycle Control. Berlin: Springer, 1998.
- Paul LC, Issekastz TB: Adhesion Molecules in Health and Disease. New York: Marcel Dekker, 1998.
- Perrios M: Nuclear Structure and Function. San Diego: Academic Press, 1998.
- Pillar TM, Seitz HJ: Thyroid hormone and gene expression in the regulation of mitochondrial respiratory function. Eur J Endocrinol 136:231, 1997.
- Rakowski RF, Gadsby DC, De Weer P: Voltage dependence of the Na/K pump. J Membr Biol 155:105, 1997.
- Robinson MS, Watts C, Zerial M: Membrane dynamics in endocytosis. Cell 84: 13, 1996.
- Slavik J: Fluorescent Probes in Cellular and Molecular Biology. Boca Raton: CRC Press, 1994.
- Sosinsky GE: Molecular organization of gap junction membrane channels. J Bioenerg Biomembr 28:297, 1996.
- Sperelakis N: Cell Physiology Source Book. Orlando: Academic Press, 1998.
- Stacpoole PW: Lactic acidosis and other mitochondrial disorders. Metabolism 46:306, 1997.
- Stein GS, Stein JL, Lian JB, et al: Functional interrelationships between nuclear structure and transcriptional control: contributions to regulation of cell cycle- and tissue-specific gene expression. J Cell Biochem 62:198, 1996.
- Stosel TP: The machinery of cell crawling. Sci Am 271:54, 1994.
- Strouboulis J, Wolffe AP: Functional compartmentalization of the nucleus. J Cell Sci 109:1991, 1996.
- Thaler CD, Haimo LT: Microtubules and microtubule motors: mechanisms of regulation. Int Rev Cytol 164:269, 1996.
- Theriot JA: Accelerating on a treadmill: ADF/cofilin promotes rapid actin filament turnover in the dynamic cytoskeleton (comment). J Cell Biol 136:1165, 1997.
- Walker GM: Yeast Physiology and Biotechnology. New York: Wiley & Sons, 1998.
- White SH: Membrane Protein Structure. New York: Oxford University Press, 1994.



# Control genético de la síntesis proteica, de la función celular y de la reproducción celular

## CAPÍTULO 3

Prácticamente todo el mundo sabe que los genes, localizados en los núcleos de todas las células del cuerpo, controlan la herencia de padres a hijos, pero la mayoría de la gente no es consciente de que estos mismos genes controlan también las funciones cotidianas de todas las células. Los genes regulan la función celular determinando las sustancias que van a sintetizar en el interior de la célula, en qué estructuras, mediante qué enzimas y a partir de qué compuestos químicos.

La Figura 3-1 representa el esquema general del control genético. Cada gen, que es un ácido nucleico denominado *ácido desoxirribonucleico (ADN)*, controla automáticamente la formación de otro ácido nucleico, el *ácido ribonucleico (ARN)*, el cual se dispersa por toda la célula y dirige la formación de una proteína específica. Puesto que existen cerca de 100 000 genes diferentes en cada célula, es teóricamente posible formar un gran número de proteínas celulares diferentes.

Algunas proteínas celulares son *proteínas estructurales*, las cuales, asociadas a diversos lípidos e hidratos de carbono, forman las estructuras de las diversas organelas intracelulares descritas en el Capítulo 2. Sin embargo, con diferencia, la mayor parte de las proteínas son *enzimas* que catalizan las diferentes reacciones químicas en las células. Por ejemplo, las enzimas estimulan todas las reacciones oxidativas que aportan energía a la célula, y promueven la síntesis de diversos compuestos químicos, como los lípidos, el glucógeno y el trifosfato de adenosina (ATP).

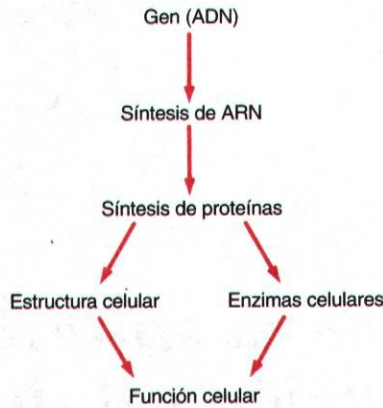
### Los genes

En el núcleo celular, un gran número de genes está unido por sus extremos formando larguísimas moléculas helicoidales de doble hebra de ADN con pesos moleculares de miles de millones. La Figura 3-2 muestra un segmento muy corto de una de estas moléculas, las cuales están formadas por varios compuestos químicos sencillos siguiendo un patrón constante que se explica en los siguientes párrafos.

**COMPONENTES BÁSICOS DEL ADN.** La Figura 3-3 representa los componentes químicos básicos que participan en la formación del ADN. Éstos son: 1) el *ácido fosfórico*, 2) un azúcar denominado *desoxirribosa*, y 3) cuatro *bases nitrogenadas* (dos purinas, *adenina* y *guanina*, y dos pirimidinas, *timina* y *citosa*). El ácido fosfórico y la desoxirribosa constituyen las dos hebras helicoidales que forman el esqueleto de la molécula de ADN, y las bases se sitúan entre las dos hebras y las conectan.

**NUCLEÓTIDOS.** La primera etapa de la formación del ADN es la combinación de una molécula de ácido fosfórico con otra molécula de desoxirribosa y con una de las cuatro bases para dar lugar a un nucleótido. De este modo, se forman cuatro nucleótidos distintos, uno por cada una de las cuatro bases: son los *ácidos desoxiadenílico, desoxitimidílico, desoxiguanílico y desoxicitidílico*. La Figura 3-4 representa la estructura química del ácido desoxiadenílico, y la Figura 3-5 muestra los símbo-



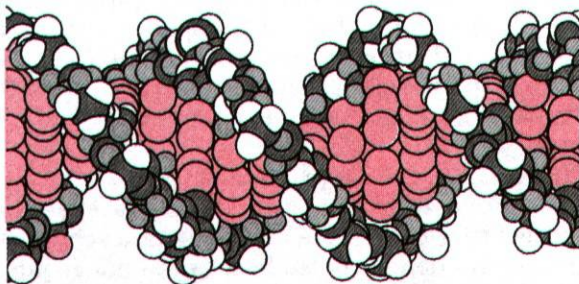


**FIGURA 3-1.** Esquema general de control de la función celular por los genes.

los simples de los cuatro nucleótidos básicos que forman el ADN.

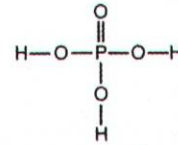
**ORGANIZACIÓN DE LOS NUCLEÓTIDOS PARA FORMAR DOS HEBRAS DE ADN UNIDAS LAXAMENTE ENTRE SÍ.** La Figura 3-6 muestra la manera en que un gran número de nucleótidos se une para formar dos hebras de ADN. Las dos hebras están, a su vez, laxamente unidas entre sí mediante enlaces cruzados débiles, representados en la Figura 3-6 por líneas discontinuas. Obsérvese que el esqueleto de cada hebra de ADN está compuesto por ácido fosfórico alternando con moléculas de desoxirribosa. Las bases púricas y pirimidínicas se anclan a los lados de las moléculas de desoxirribosa, y las dos hebras de ADN se mantienen unidas entre sí mediante *enlaces de hidrógeno* laxos (líneas discontinuas) entre las bases púricas y pirimidínicas. No obstante, ténganse en cuenta los siguientes hechos:

1. La base púrica *adenina* de una hebra siempre se une a la base pirimidínica *timina* de la otra hebra, y
2. La base púrica *guanina* siempre se une a la base pirimidínica *citosa*.

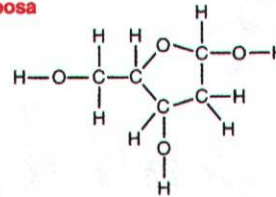


**FIGURA 3-2.** Estructura helicoidal de doble cadena del gen. Las hebras exteriores, están compuestas de ácido fosfórico y el azúcar desoxirribosa. Las moléculas internas que conectan las dos hebras de la hélice son las bases púricas y pirimidínicas, que determinan el «código» del gen.

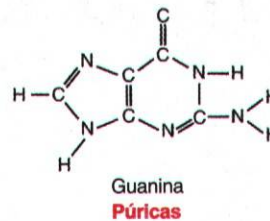
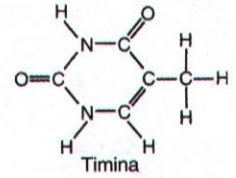
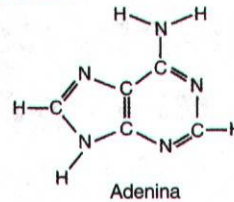
**Ácido fosfórico**



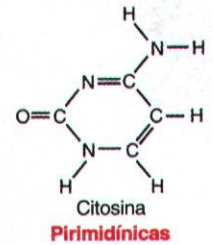
**Desoxirribosa**



**Bases**



**Púricas**

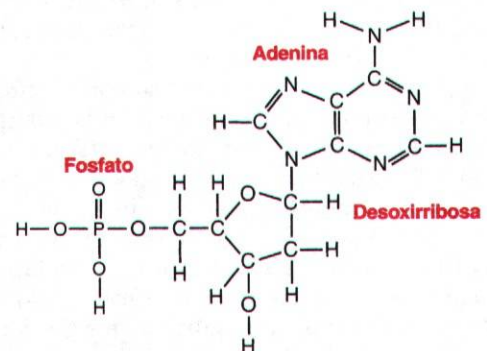


**Pirimidínicas**

**FIGURA 3-3.** Componentes básicos del ácido desoxirribonucleico (ADN).

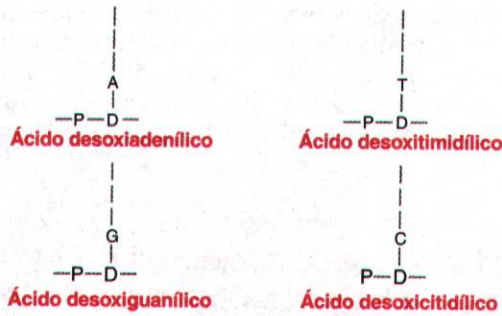
En la Figura 3-6, por tanto, la secuencia de pares de bases complementarias es CG, CG, GC, TA, CG, TA, GC, AT y AT. Dada la debilidad de los enlaces de hidrógeno, las dos hebras pueden separarse con facilidad, lo que ocurre muchas veces durante el curso de sus funciones en la célula.

Con el fin de conseguir la perspectiva física apropiada del ADN de la Figura 3-6, basta con coger los dos extremos y enroscarlos formando una hélice. Cada vuelta completa de la hélice de la molécula de ADN contiene diez pares de nucleótidos, tal y como muestra la Figura 3-2.



**FIGURA 3-4.** Ácido desoxiadenílico, uno de los nucleótidos que forman el ADN.





**FIGURA 3-5.** Símbolos de los cuatro nucleótidos que se combinan para formar el ADN. Cada nucleótido contiene ácido fosfórico (P), desoxirribosa (D) y una de las cuatro bases nucleotídicas: A: adenina; T: timina; G: guanina; o C: citosina.

## Código genético

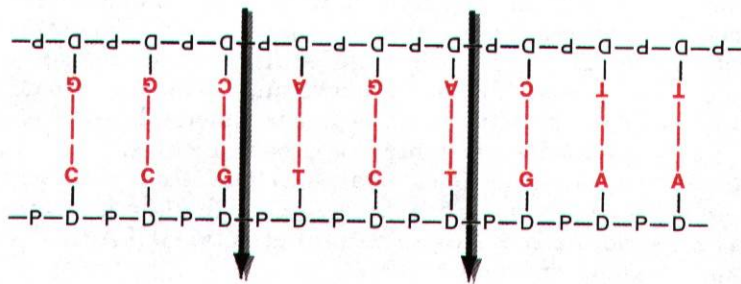
La importancia del ADN radica en su capacidad de controlar la formación de proteínas en la célula, función que lleva a cabo mediante el denominado *código genético*. Cuando las dos hebras de una molécula de ADN se separan, las bases púricas y pirimidínicas se proyectan al lado de cada hebra, tal y como se muestra en la hebra superior de la Figura 3-7. Son estas bases proyectadas las que determinan el código.

El código genético consta de «tripletes» de bases sucesivas, es decir, cada tres bases sucesivas es una *palabra del código*. Los tripletes sucesivos

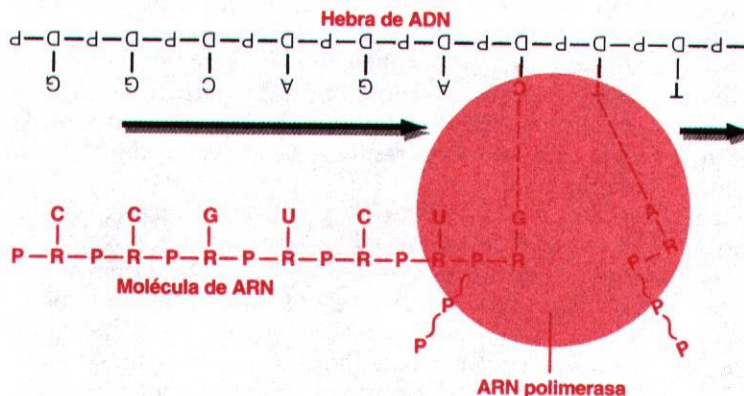
controlarán la secuencia de aminoácidos de una molécula proteica sintetizada en la célula. Obsérvese en la Figura 3-6 que la hebra superior lleva su propio código genético. Leyendo de izquierda a derecha, el código genético es GGC, AGA, CTT, y los tripletes están separados unos de otros por las flechas. A medida que seguimos el código genético en las Figuras 3-7 y 3-8, comprobamos que estos tres tripletes respectivos son responsables de la colocación sucesiva de los tres aminoácidos *prolina*, *serina* y *ácido glutámico* en una molécula de proteína.

## EL CÓDIGO DEL ADN SE TRANSFIERE A UN CÓDIGO DE ARN: EL PROCESO DE LA TRANSCRIPCIÓN

Prácticamente todo el ADN se encuentra en el núcleo de la célula y, sin embargo, la mayor parte de las funciones celulares se realizan en el citoplasma. Debe existir, pues, algún mediador para que los genes de ADN del núcleo dirijan las reacciones químicas del citoplasma. Dicho mediador es otro tipo de ácido nucleico, el ARN, cuya formación está bajo el control del ADN del núcleo. Así, como se ilustra en la Figura 3-7, el código se transfiere al ARN, en un proceso que recibe el nombre de *transcripción*. A continuación, el ARN difunde a través de los poros nucleares desde el núcleo hasta el compartimiento citoplásmico, donde controla la síntesis proteica.

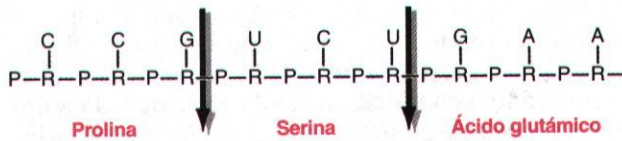


**FIGURA 3-6.** Organización de los nucleótidos de desoxirribosa en una doble hebra de ADN.



**FIGURA 3-7.** Combinación de los nucleótidos de ribosa con una hebra de ADN para formar una molécula de ácido ribonucleico (ARN) que lleva el código genético del gen al citoplasma. La *ARN polimerasa* se desliza a lo largo de la hebra de ADN y va elaborando la molécula de ARN.





**FIGURA 3-8.** Porción de una molécula de ácido ribonucleico que muestra tres «codones» de ARN, CCG, UCU y GAA, que controlan respectivamente la formación de los tres aminoácidos prolina, serina y ácido glutámico.

## Síntesis de ARN

Durante la síntesis del ARN, las dos hebras de la molécula de ADN se separan temporalmente. A continuación, una de estas hebras se utiliza como molde para la síntesis de las moléculas de ARN. Los tripletes del código del ADN determinan la formación de los tripletes *complementarios* (denominados *codones*) en el ARN. Estos codones, controlan a su vez, la secuencia de aminoácidos de la proteína que se sintetizará posteriormente en el citoplasma. Cuando una hebra del ADN se emplea de este modo para dar lugar a la formación del ARN, la hebra opuesta permanece inactiva. Cada hebra de ADN de cada cromosoma es una molécula tan grande que contiene el código de unos 4000 genes por término medio.

**COMPONENTES BÁSICOS DEL ARN.** Los componentes básicos del ARN son prácticamente los mismos que los del ADN, pero se diferencian en dos aspectos. En primer lugar, en su formación no se utiliza la desoxirribosa, sino otro azúcar de composición ligeramente diferente, la *ribosa*, que contiene un ion hidroxilo extra unido al anillo de ribosa que no existe en la desoxirribosa. En segundo lugar, la timina es sustituida por otra pirimidina, el *uracilo*.

**FORMACIÓN DE LOS NUCLEÓTIDOS DEL ARN.** Los componentes básicos del ARN forman primero nucleótidos exactamente igual a lo descrito para la síntesis del ADN. De nuevo se emplean cuatro nucleótidos distintos en la formación del ARN. Estos nucleótidos contienen las bases *adenina*, *guanina*, *citosa* y *uracilo*. Obsérvese que son las mismas que en el ADN, a excepción de una de ellas; el uracilo del ARN sustituye a la timina del ADN.

**«ACTIVACIÓN» DE LOS NUCLEÓTIDOS DEL ARN.** El siguiente paso en la síntesis del ARN es la «activación» de los nucleótidos del ARN por acción de la *ARN polimerasa*. Este proceso tiene lugar mediante la adición a cada nucleótido de dos radicales fosfato para formar trifosfatos (mostrados en la Figura 3-7 por los dos nucleótidos de ARN del extremo derecho durante la formación de la cadena de ARN). Estos dos últimos fosfatos se combinan con el nucleótido mediante *enlaces fosfato de alta energía* procedentes del ATP de la célula.

El resultado de este proceso de activación es que todos los nucleótidos disponen de grandes cantidades de energía. Dicha energía se emplea para promover las reacciones químicas que añaden nuevos nucleótidos de ARN al extremo de la cadena de ARN.

## Ensamblaje de la molécula de ARN a partir de los nucleótidos activados utilizando la hebra de ADN como molde: el proceso de la «transcripción»

El ensamblaje de la molécula de ARN se efectúa de la forma representada en la Figura 3-7 bajo la influencia de la enzima *ARN polimerasa*. Esta enzima es una proteína grande que posee muchas propiedades funcionales necesarias para la formación de la molécula de ARN. Estas propiedades son las siguientes:

1. En la hebra de ADN inmediatamente por delante del gen inicial existe una secuencia de nucleótidos denominada *promotor*. La ARN polimerasa posee una estructura complementaria apropiada, que reconoce este promotor y se une a él. Este es un paso esencial para iniciar la formación de la molécula de ARN.

2. Una vez unida al promotor, la ARN polimerasa deshace unas dos vueltas de la hélice de ADN y separa las porciones desenrolladas de las dos hebras.

3. A continuación, la polimerasa se desplaza a lo largo de la cadena de ADN, desenrollando y separando temporalmente las dos hebras en cada etapa de su movimiento. A medida que se desplaza, va añadiendo un nuevo nucleótido activado de ARN al extremo de la nueva cadena de ARN en formación mediante los pasos siguientes:

- 3a. En primer lugar, hace que se forme un enlace de hidrógeno entre la base final de la hebra del ADN y la base de un nucleótido del ARN del nucleoplasma.

- 3b. A continuación, la ARN polimerasa rompe, de uno en uno, dos de los tres radicales fosfato, separándolos de estos nucleótidos de ARN y liberando grandes cantidades de energía procedente de la rotura de estos enlaces fosfato de alta energía. Esta energía se emplea para formar un enlace covalente entre el fosfato que queda en el nucleótido y la ribosa del extremo de la molécula de ARN en formación.

- 3c. Cuando la ARN polimerasa alcanza el extremo del gen de ADN, se encuentra con una nueva secuencia de nucleótidos de ADN, denominada *secuencia finalizadora de la cadena*, la cual determina que la polimerasa se separe de la hebra de ADN. La polimerasa liberada puede utilizarse una y otra vez para formar nuevas cadenas de ARN.



3d. A medida que se forma la nueva cadena de ARN, se rompen sus enlaces de hidrógeno con el molde de ADN porque el ADN tiene gran afinidad para volver a enlazarse con su propia hebra complementaria. De este modo, la cadena de ARN es obligada a alejarse del ADN y liberada al nucleoplasma.

Debe recordarse de nuevo que existen cuatro tipos de bases de ADN y cuatro tipos de bases de nucleótidos de ARN. Es más, éstas siempre se unen entre sí en combinaciones específicas. Así pues, el código que aparece en la hebra de ADN se transmite a la molécula de ARN de manera *complementaria*. Las bases de los nucleótidos de ribosa siempre se combinan con las bases de desoxirribosa de la siguiente forma:

Base de ADN	Base de ARN
guanina	citocina
citocina	guanina
adenina	uracilo
timina	adenina

**TRES TIPOS DIFERENTES DE ARN.** Existen tres tipos distintos de ARN, cada uno de los cuales desempeña un papel independiente y completamente diferente en la síntesis proteica. Estos tipos son los siguientes:

1. El *ARN mensajero*, que transporta el código genético al citoplasma para controlar la formación de las proteínas;

2. El *ARN de transferencia*, que transporta los aminoácidos activados a los ribosomas para ser utilizados en el ensamblaje de las moléculas proteicas; y

3. El *ARN ribosómico*, que junto con unas 75 proteínas diferentes constituye los *ribosomas*, estructuras físicas y químicas sobre las que tiene lugar el ensamblaje en sí de las moléculas proteicas.

## ARN mensajero: los codones

Las moléculas de *ARN mensajero* son largas cadenas sencillas de ARN que se encuentran suspendidas en el citoplasma. Estas moléculas están compuestas por varios cientos o varios miles de nucleótidos en hebras no emparejadas, y contienen los *codones* que son exactamente complementarios a los tripletes del código de los genes de ADN. La Figura 3-8 muestra un pequeño segmento de una molécula de ARN mensajero. Sus codones son CCG, UCU y GAA. Éstos son los codones que especifican la prolina, la serina y el ácido glutámico. La Figura 3-7 muestra la transcripción de estos codones desde la molécula de ADN hasta la molécula de ARN.

**CODONES DE ARN PARA LOS DIFERENTES AMINOÁCIDOS.** El Cuadro 3-1 recoge los codones de

**CUADRO 3-1.** CODONES DE ARN PARA LOS AMINOÁCIDOS Y CODONES DE INICIO Y TERMINACIÓN

Aminoácido	ARN	Codones
Alanina	GCU	GCC GCA GCG
Arginina	CGU	CGC CGA CGG AGA AGG
Asparagina	AAU	AAC
Aspártico, ácido	GAU	GAC
Cisteína	UGU	UGC
Fenilalanina	UUU	UUC
Glicina	GGU	GGC GGA GGG
Glutámico, ácido	GAA	GAG
Glutamina	CAA	CAG
Histidina	CAU	CAC
Isoleucina	AUU	AUC AUA
Leucina	CUU	CUC CUA CUG UUA UUG
Lisina	AAA	AAG
Metionina	AUG	
Prolina	CCU	CCC CCA CCG
Serina	UCU	UCC UCA UCG AGC AGU
Treonina	ACU	ACC ACA ACG
Triptófano	UGG	
Tirosina	UAU	UAC
Valina	GUU	GUC GUA GUG
Inicio (IC)	AUG	
Terminación (TC)	UAA UAG UGA	

IC, inicio de cadena; TC, terminación de cadena

ARN para los 20 aminoácidos encontrados en las proteínas. Obsérvese que la mayor parte de los aminoácidos están representados por más de un codón. Hay, además, un codón que representa la señal para «empezar la síntesis de una molécula proteica», y tres codones para «finalizar la síntesis de una molécula proteica». En el Cuadro 3-1, estos dos tipos de codones se designan IC («inicio de cadena») y TC para («terminación de cadena»).

## ARN de transferencia: los anticodones

Otro tipo de ARN que desempeña una función esencial en la síntesis proteica es el denominado *ARN de transferencia*, que debe su nombre al hecho de que transfiere los aminoácidos a las moléculas proteicas a medida que se sintetiza la proteína. Cada tipo de ARN de transferencia se combina específicamente con uno de los 20 aminoácidos que van a incorporarse a las proteínas. El ARN de transferencia actúa entonces como *transportador* para llevar su tipo específico de aminoácido hasta los ribosomas, donde se están formando las moléculas proteicas. En los ribosomas, cada tipo específico de ARN de transferencia reconoce un codón determinado sobre el ARN mensajero, como se describirá a continuación, y proporciona así el aminoácido adecuado en el lugar correcto de la cadena de la nueva proteína en formación.

El ARN de transferencia, que sólo contiene unos 80 nucleótidos, es una molécula relativamente pequeña en comparación con el ARN mensajero. Es una cadena de nucleótidos plegada con aspecto de

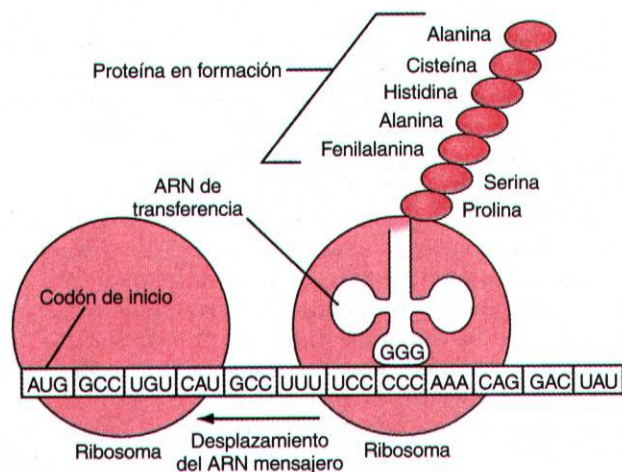


hoja de trébol, similar a la mostrada en la Figura 3-9. En uno de los extremos de la molécula existe siempre un ácido adenílico. El aminoácido transportado se une a un grupo hidroxilo de la ribosa de este ácido adenílico. Una enzima específica es la responsable de esta unión para cada tipo específico de ARN de transferencia y, al mismo tiempo, determina también el tipo de aminoácido que se une a cada tipo respectivo de ARN de transferencia.

La función del ARN de transferencia es producir la unión de un aminoácido específico a una cadena proteica en formación. Por tanto, es esencial que cada tipo de ARN de transferencia posea también especificidad por un codón determinado del ARN mensajero. El código específico en el ARN de transferencia que le permite reconocer un codón específico es también un triplete de bases de nucleótidos denominado *anticodón*. Éste se localiza aproximadamente hacia la mitad de la molécula del ARN de transferencia (en el pie de la configuración en trébol mostrada en la Figura 3-9). Durante la formación de una molécula proteica, las bases del anticodón se unen débilmente mediante enlaces de hidrógeno con las bases del codón del ARN mensajero. De este modo, los aminoácidos respectivos se alinean uno tras otro a lo largo de la cadena del ARN mensajero, estableciendo así la secuencia correcta de aminoácidos de la nueva molécula proteica en formación.

## ARN ribosómico

El tercer tipo de ARN en la célula es el ARN ribosómico, que constituye aproximadamente el 60 % del *ribosoma*. El resto de esta organela es proteico



**FIGURA 3-9.** Una hebra de ARN mensajero se desplaza a través de dos ribosomas. A medida que pasa cada «codón», se añade un aminoácido a la cadena de proteína en crecimiento, lo que se muestra en el ribosoma de la derecha. La molécula de ARN de transferencia determina cuál de los 20 aminoácidos se añadirá en cada fase de la síntesis proteica.

y contiene cerca de 75 tipos de proteínas, tanto estructurales como enzimas necesarias para la síntesis de moléculas proteicas.

El ribosoma es la estructura física del citoplasma sobre la que tiene lugar la síntesis en sí de las moléculas proteicas. No obstante, actúa siempre en asociación con los otros tipos de ARN: el *ARN de transferencia* transporta los aminoácidos al ribosoma para incorporarse a la molécula proteica que se está formando, mientras que el *ARN mensajero* proporciona la información necesaria para establecer la secuencia de aminoácidos en el orden apropiado para que se sintetice cada tipo determinado de proteína.

El ribosoma actúa, pues, como una planta de producción en la que se fabrican moléculas proteicas.

**FORMACIÓN DE LOS RIBOSOMAS EN EL NUCLEÓLO.** Los genes de ADN para la formación del ARN ribosómico se sitúan en cinco pares cromosómicos del núcleo, y cada uno de estos cromosomas contiene muchos duplicados de dichos genes debido a la gran cantidad de ARN ribosómico necesario para la función celular.

A medida que se forma, el ARN ribosómico se va acumulando en el *nucleólo*, una estructura especializada adyacente a los cromosomas. El nucleólo es una estructura grande cuando se están sintetizando grandes cantidades de ARN ribosómico, como sucede en las células que producen grandes cantidades de proteínas, pero puede incluso no ser visible en las células con una síntesis proteica escasa. El ARN ribosómico se procesa especialmente en el nucleólo, donde se une a las «proteínas ribosómicas» para originar productos de condensación granulares que son las subunidades primordiales de los ribosomas. Estas subunidades se liberan desde el nucleólo y son transportadas a través de grandes poros de la envoltura nuclear a, prácticamente, todas las regiones del citoplasma. Una vez que han penetrado en el citoplasma, las subunidades se acoplan para formar ribosomas maduros y funcionales. Así pues, las proteínas no se sintetizan en el núcleo, sino en el citoplasma, porque el núcleo no contiene ribosomas maduros.

## Formación de las proteínas en los ribosomas: el proceso de la «traducción»

Cuando una molécula de ARN mensajero entra en contacto con un ribosoma, se va desplazando a lo largo de éste, comenzando desde un extremo preestablecido de la molécula de ARN especificado por una secuencia apropiada de bases de ARN. Como muestra la Figura 3-9, a medida que el ARN mensajero se desplaza a lo largo del ribosoma, se va formando una molécula de proteína en un proceso denominado *traducción*. Así, el ribosoma lee los codones del ARN mensajero del mismo modo



en que se «lee» una cinta de música a su paso por el cabezal de una grabadora. Posteriormente, cuando un codón de «parada» (o «de terminación de la cadena») pasa por el ribosoma, se señala el final de la molécula de proteína y ésta se libera en el citoplasma.

**POLIRRIBOSOMAS.** Como se observa en la parte inferior izquierda de la Figura 3-9, una sola molécula de ARN mensajero puede formar moléculas proteicas en varios ribosomas al mismo tiempo, ya que la cadena de ARN puede ir pasando por ribosomas sucesivos al abandonar el primero. Las moléculas proteicas están en diferentes etapas del desarrollo en cada ribosoma. En consecuencia, a menudo se generan grupos de ribosomas, pudiendo estar anclados a la vez entre 3 y 10 ribosomas a un único ARN mensajero. Estos grupos se denominan *polirribosomas*.

Es especialmente importante señalar que un ARN mensajero puede dar lugar a la formación de una molécula proteica en cualquier ribosoma, es decir, no existe especificidad de los ribosomas para determinados tipos de proteínas. El ribosoma es simplemente la planta de producción en la que tienen lugar las reacciones químicas.

**MUCHOS RIBOSOMAS SE UNEN AL RETÍCULO ENDOPLÁSMICO.** En el Capítulo 2, se señaló el hecho de que muchos ribosomas se unen al retículo endoplásmico. Esto se debe a que los extremos iniciales de muchas moléculas proteicas en formación tienen secuencias de aminoácidos que se unen inmediatamente a receptores específicos situados en el retículo endoplásmico. El resultado es que estas proteínas atraviesan la pared del retículo y penetran en la matriz del mismo. Esto ocurre mientras el ribosoma está sintetizando todavía la molécula proteica, la cual tira del ribosoma hacia el retículo endoplásmico, y es la causa del aspecto granular de las porciones del retículo en las que se están formando las proteínas que penetran en su matriz.

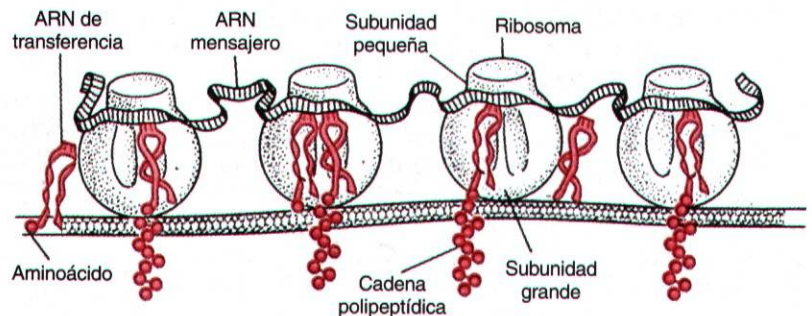
La Figura 3-10 muestra la relación funcional del ARN mensajero con los ribosomas y la forma en que los ribosomas se unen a la membrana del retículo endoplásmico. Obsérvese que el proceso de traducción está teniendo lugar en varios ribosomas al mismo tiempo en respuesta a la misma cadena de ARN mensajero. Obsérvense también las

nuevas cadenas polipeptídicas (proteínas) en formación atravesando la membrana del retículo endoplásmico hacia la matriz del mismo.

Debemos señalar además que, salvo en las células glandulares en las que se forman grandes cantidades de vesículas secretoras llenas de proteínas, la mayoría de las proteínas sintetizadas por los ribosomas se libera directamente al citosol en vez de en el retículo endoplásmico. Éstas son las enzimas y las proteínas estructurales internas de la célula.

**FASES QUÍMICAS DE LA SÍNTESIS PROTEICA.** En la Figura 3-11 se ilustran algunos de los acontecimientos químicos que tienen lugar en la síntesis de una molécula proteica. Esta figura muestra una serie de reacciones representativas de tres aminoácidos distintos,  $AA_1$ ,  $AA_2$  y  $AA_{20}$ . Las fases de las reacciones son las siguientes: 1) cada aminoácido es *activado* mediante un proceso químico en el que el ATP se combina con el aminoácido para dar lugar a un *complejo de monofosfato de adenosina con el aminoácido*, liberando en el proceso dos enlaces fosfato de alta energía. 2) El aminoácido activado, con un exceso de energía, *se combina con su ARN de transferencia específico para dar lugar a un complejo aminoácido-ARN<sup>t</sup>* y, al mismo tiempo, libera monofosfato de adenosina. 3) El ARN de transferencia que transporta el complejo de aminoácido entra en contacto entonces con la molécula de ARN mensajero en el ribosoma, donde el anticodón del ARN de transferencia se une transitoriamente a su codón específico del ARN mensajero, alineando así a los aminoácidos en la secuencia correcta para formar una molécula proteica. A continuación, y bajo la influencia de la enzima *peptidil-transferasa*, una de las proteínas del ribosoma, se forman *enlaces peptídicos* entre los aminoácidos sucesivos, que se van añadiendo progresivamente a la cadena proteica. Estos acontecimientos químicos requieren la energía de otros dos enlaces fosfato de alta energía, por lo que se emplea un total de cuatro enlaces de alta energía por cada aminoácido añadido a la cadena proteica. Así pues, la síntesis proteica es uno de los procesos celulares que más energía consume.

**ENLACE PEPTÍDICO.** Los aminoácidos sucesivos de la cadena proteica se combinan entre sí según la reacción típica:



**FIGURA 3-10.** Estructura física de los ribosomas y su relación funcional con el ARN mensajero, el ARN de transferencia y el retículo endoplásmico durante la síntesis de las moléculas proteicas. (Redibujado de Bloom W, Fawcett DW: A Textbook of Histology, 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1975.)



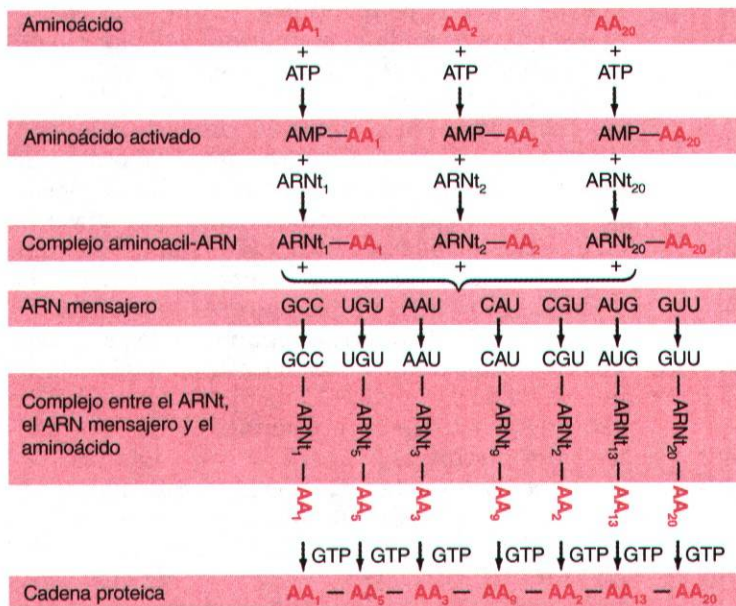
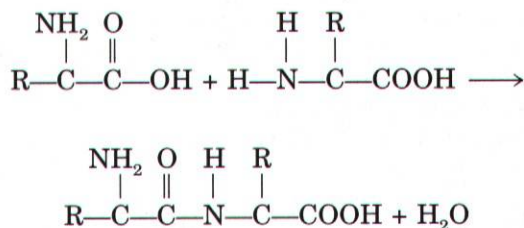


FIGURA 3-11. Acontecimientos químicos de la síntesis de una molécula proteica.



En esta reacción química, se elimina un radical hidroxilo ( $\text{OH}^-$ ) de la porción  $\text{COOH}$  del primer aminoácido y un ion hidrógeno ( $\text{H}^+$ ) de la porción  $\text{NH}_2$  del otro aminoácido. Estos se combinan para formar agua, y los dos sitios reactivos que quedan en los dos aminoácidos sucesivos se unen entre sí para formar una única molécula. Este proceso se denomina *enlace peptídico*. Posteriormente, cada vez que se añada otro aminoácido, se forma un nuevo enlace peptídico.

## SÍNTESIS DE OTRAS SUSTANCIAS EN LA CÉLULA

Varios miles de enzimas proteicas sintetizadas de la forma anteriormente descrita controlan prácticamente el resto de las reacciones químicas que tienen lugar en las células. Estas enzimas estimulan la síntesis de lípidos, glucógeno, purinas, pirimidinas y cientos de otras sustancias. Muchos de estos procesos de síntesis relacionados con el metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas se abordan en los Capítulos 67 al 69. Las numerosas funciones celulares se llevan a cabo mediante todas estas sustancias.

## CONTROL DE LA FUNCIÓN GENÉTICA Y DE LA ACTIVIDAD BIOQUÍMICA DE LAS CÉLULAS

Con lo que ya se ha explicado, resulta evidente que los genes controlan las funciones tanto químicas como físicas de las células. No obstante, el grado de activación de los propios genes también debe ser controlado. De lo contrario, podría haber un sobrecrecimiento de algunas partes de la célula, o una hiperactividad de algunas reacciones químicas, que podría llegar incluso a destruir la célula. Cada célula posee potentes mecanismos internos de control de retroalimentación que mantienen las diferentes operaciones funcionales de la célula coordinadas entre sí. Para cada gen (100 000 genes en total)\* existe al menos uno de estos mecanismos de retroalimentación.

Existen básicamente dos métodos de control de las actividades bioquímicas en la célula. Uno de ellos es la denominada *regulación genética*, por la que se controla la actividad de los propios genes. El otro es la *regulación enzimática*, que controla el grado de actividad de las enzimas ya formadas.

### Regulación genética

**EL OPERÓN DE LA CÉLULA Y SU CONTROL SOBRE LA SÍNTESIS BIOQUÍMICA: FUNCIÓN DEL PROMOTOR.** La síntesis de un producto bioquímico ce-

\* Nota del E.: Los últimos datos de investigación señalan que el número de genes del genoma humano es de 30 000-35 000. Considerarlo así siempre que aparezca este dato a lo largo del libro.



lular suele requerir una serie de reacciones, cada una de las cuales es catalizada por una enzima proteica especial. La formación de todas las enzimas necesarias para el proceso de síntesis suele estar controlada por una secuencia de genes situados en serie, uno tras otro, en la misma hebra de ADN cromosómico. Esta zona de la hebra de ADN se denomina *operón*, y los genes responsables de formar las enzimas respectivas se denominan *genes estructurales*. En la Figura 3-12, se observan tres genes estructurales respectivos en un operón, y está demostrado que controlan la formación de tres enzimas respectivas que, a su vez, dan lugar a la síntesis de un determinado producto intracelular.

Obsérvese en la figura el segmento de la hebra de ADN denominado *promotor*. Éste consiste en una serie de nucleótidos que, como ya se ha descrito, posee una afinidad específica por la ARN polimerasa. La polimerasa debe unirse con su promotor para poder desplazarse a lo largo de la hebra de ADN para sintetizar ARN. Por tanto, el promotor es el elemento esencial para activar el operón.

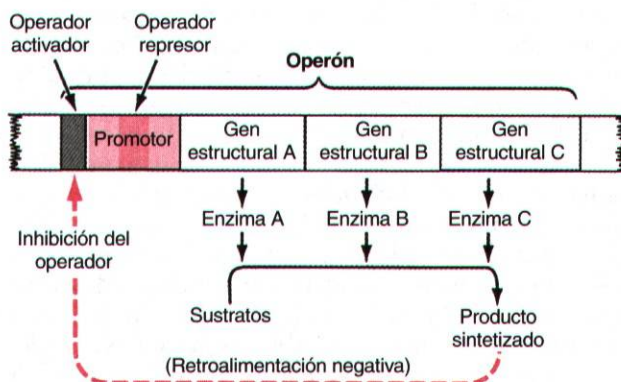
**CONTROL DEL OPERÓN MEDIANTE UNA PROTEÍNA REPRESORA: EL OPERADOR REPRESOR.** Obsérvese también en la Figura 3-12 una banda adicional de nucleótidos situada en la mitad del promotor. Esta zona se denomina *operador represor*, porque se puede unir a ella una proteína «reguladora» y evitar el acoplamiento de la ARN polimerasa al promotor, bloqueando así la transcripción de los genes del operón. Esta proteína reguladora se denomina *proteína represora*. Cada proteína represora reguladora presenta generalmente dos formas alostéricas, una que puede unirse al operador y evitar la transcripción, y otra que no se une. Así pues, una de sus formas podría ser una molécula proteica recta y la otra la misma molécula plegada en el medio. Sólo una de estas formas es capaz de reprimir al operador. A su vez,

diversas sustancias no proteicas de la célula, como algunos de los metabolitos celulares, pueden unirse a la proteína represora para modificar su estado. Una sustancia que modifica esta proteína de modo que se pueda unir al operador y detener la transcripción se denomina *sustancia represora* o *sustancia inhibidora*. Por el contrario, la sustancia que modifica la proteína represora de forma que ésta rompa su unión con el operador se denomina *sustancia activadora* o *sustancia inductora*, ya que activa o induce el proceso de la transcripción eliminando a la proteína represora.

Para ilustrar el control de la transcripción génica mediante una proteína represora, nos serviremos de un ejemplo. El disacárido lactosa no suele estar disponible para las bacterias *Escherichia coli* como sustrato alimentario. Por consiguiente, la bacteria no sintetiza en condiciones normales las enzimas necesarias para el uso metabólico de la lactosa. Sin embargo, cuando hay lactosa disponible, ésta induce un cambio de conformación alostérico en una proteína represora, haciendo que se separe del promotor del operón que transcribe las enzimas metabólicas necesarias. Al cabo de unos minutos, la ARN polimerasa se une al promotor y va desplazándose a lo largo del operón, formando las enzimas adecuadas para producir la degradación de la lactosa. A medida que la lactosa comienza a desaparecer del interior de la célula, la velocidad de síntesis de las enzimas disminuye hasta el nivel necesario para la cantidad de lactosa disponible. La existencia de estos sistemas reguladores en la célula tiene, por tanto, su razón de ser.

**CONTROL DEL OPERÓN MEDIANTE UNA «PROTEÍNA ACTIVADORA»: EL «OPERADOR ACTIVADOR».** Obsérvese ahora en la Figura 3-12 otro operador, denominado *operador activador*, que está situado al lado pero por delante del promotor. Cuando una proteína reguladora se une a este operador, ayuda a atraer a la ARN polimerasa hasta el promotor, activando de este modo al operón. Así pues, una proteína reguladora de este tipo se denomina *proteína activadora*. El operón puede activarse o inhibirse mediante el operador activador del modo exactamente contrario al control ejercido por el operador represor.

**CONTROL POR RETROALIMENTACIÓN NEGATIVA DEL OPERÓN.** Por último, obsérvese en la Figura 3-12 que la presencia de una cantidad crítica de un producto sintetizado en la célula puede producir una inhibición por retroalimentación negativa del operón responsable de su síntesis. Esto se puede conseguir haciendo que una proteína represora reguladora se una al operador represor o haciendo que una proteína activadora reguladora rompa su unión con el operador activador. En ambos casos, se inhibe el operón. Por consiguiente, una vez conseguida la cantidad suficiente del producto que era necesario sintetizar para una adecuada función celular, el operón queda en estado latente. A la in-



**FIGURA 3-12.** Función del operón en el control de la síntesis de un producto intracelular no proteico, como un compuesto metabólico intracelular. Obsérvese que el producto sintetizado ejerce una retroalimentación negativa para inhibir la función del operón, controlando automáticamente de esta forma la concentración del propio producto.



versa, el operón vuelve a activarse cuando se va degradando en la célula el producto sintetizado y disminuye su concentración. De este modo, se controla automáticamente la concentración del producto.

**OTROS MECANISMOS PARA CONTROLAR LA TRANSCRIPCIÓN MEDIANTE EL OPERÓN.** En los dos últimos decenios se han descubierto con rapidez diversas variaciones en el mecanismo básico de control del operón. Enumeraremos algunas sin entrar en detalles:

1. El operón está controlado a menudo por un *gen regulador* situado en cualquier otro lugar del complejo genético del núcleo. Es decir, el gen regulador determina la formación de una proteína reguladora que a su vez actúa, bien como una sustancia activadora, bien como una sustancia represora para controlar el operón.

2. En ocasiones, muchos operones distintos están controlados al mismo tiempo por la misma proteína reguladora. En algunos casos, la misma proteína reguladora funciona como activadora para un operón y como represora para otro. Cuando múltiples operones son controlados simultáneamente de este modo, todos los operones que actúan en conjunto reciben el nombre de *regulón*.

3. Algunos operones son controlados no en el punto de comienzo de la transcripción sobre la hebra del ADN, sino más adelante en la hebra. A veces, el control no se ejerce sobre la propia hebra de ADN, sino durante el procesamiento de las moléculas de ARN en el núcleo antes de ser liberadas al citoplasma. En raras ocasiones, lo que se controla es la formación de la proteína en el citoplasma durante la traducción del ARN por los ribosomas.

4. En las células eucariotas, el ADN nuclear está ensamblado en unidades estructurales específicas, los *cromosomas*. Dentro de cada cromosoma, el ADN está enrollado alrededor de pequeñas proteínas denominadas *histonas*, las cuales a su vez se mantienen firmemente unidas en forma compacta por medio de otras proteínas. Mientras el ADN se mantiene en este estado compacto, no puede servir para generar ARN. Sin embargo, están empezándose a descubrir múltiples mecanismos de control que pueden hacer que determinadas zonas de los cromosomas pierdan su estado compacto de una en una, para que pueda producirse la transcripción parcial del ARN. Incluso entonces, algún «factor de transcripción» específico controla la velocidad real de transcripción de cada operón por separado. Por tanto, se emplean órdenes de control todavía superiores para establecer la función celular apropiada. Existen, además, señales procedentes del exterior celular, como algunas hormonas del organismo, que pueden activar áreas cromosómicas específicas y factores de transcripción específicos, y controlar, de este modo, la maquinaria química de la función celular.

Cada célula humana contiene más de 100 000 genes diferentes, por lo que no resulta sorprendente el gran número de formas de control de la actividad genética. Los sistemas de control genético son especialmente importantes para regular las concentraciones intracelulares de los aminoácidos y sus derivados, y de los sustratos intermedios y productos finales del metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas.

## Control de la función intracelular mediante regulación enzimática

Además del control de la función celular mediante la regulación genética, algunas actividades celulares están controladas por inhibidores o activadores intracelulares que actúan directamente sobre determinadas enzimas intracelulares. Así pues, la regulación enzimática representa una segunda categoría de mecanismos de control de las funciones bioquímicas de la célula.

**INHIBICIÓN ENZIMÁTICA.** Algunas de las sustancias químicas elaboradas en la célula poseen un efecto de retroalimentación directo para inhibir los sistemas enzimáticos específicos que las sintetizan. El producto sintetizado actúa casi siempre sobre la primera enzima de una secuencia, más que sobre las enzimas subsiguientes, por lo general, uniéndose directamente a la enzima y produciendo un cambio de conformación alostérico que la inactiva. Se puede comprender fácilmente la importancia de la inactivación de esta primera enzima: evita la elaboración de productos intermedios que no serán utilizados.

Este proceso de inhibición enzimática constituye otro ejemplo de control por retroalimentación negativa. Es el responsable de regular las concentraciones intracelulares de algunos aminoácidos, purinas, pirimidinas, vitaminas y otras sustancias.

**ACTIVACIÓN ENZIMÁTICA.** Las enzimas que normalmente están inactivas, a menudo, se pueden activar cuando son necesarias. Un ejemplo de ello es lo que ocurre cuando se produce una depleción de la mayor parte del ATP de la célula. En este caso, se empieza a formar una considerable cantidad de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) como producto de la degradación del ATP. La presencia de este AMPc activa a su vez de inmediato a la fosforilasa, una enzima que descompone el glucógeno, liberando moléculas de glucosa que son rápidamente metabolizadas y cuya energía se emplea para reponer los depósitos de ATP. De este modo, el AMPc actúa como activador enzimático de la fosforilasa y facilita el control de la concentración intracelular de ATP.

Otro ejemplo interesante tanto de inhibición como de activación enzimática se produce en la formación de las purinas y pirimidinas. La célula ne-



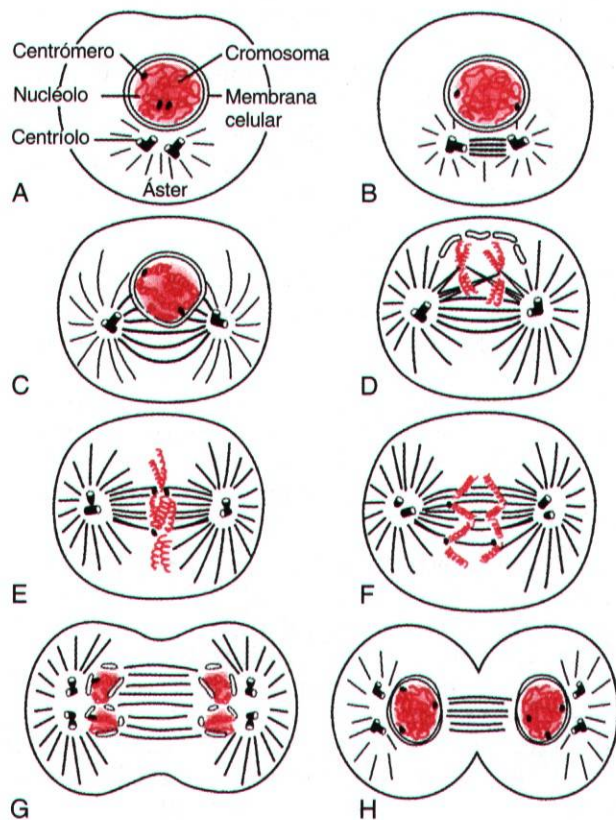
cesita estas sustancias en cantidades aproximadamente iguales para la síntesis de ADN y ARN. Cuando se forman las purinas, éstas *inhiben* las enzimas necesarias para la formación de más purinas y *activan* las enzimas responsables de la síntesis de pirimidinas. A la inversa, las pirimidinas inhiben sus propias enzimas, pero activan las enzimas de las purinas. Existe, por tanto, una acción cruzada continua entre los sistemas sintetizadores de estas dos sustancias, que hace que en todo momento dichas sustancias se encuentren en las células en cantidades prácticamente iguales.

**RESUMEN.** En resumen, existen dos mecanismos principales mediante los cuales las células controlan las proporciones correctas y las cantidades apropiadas de sus diferentes constituyentes: 1) la regulación genética, y 2) la regulación enzimática. Los genes pueden ser activados o inhibidos y, del mismo modo, los sistemas enzimáticos pueden ser activados o inhibidos. Estos mecanismos reguladores funcionan a menudo como sistemas de control de retroalimentación que controlan continuamente la composición bioquímica de la célula y establecen las correcciones necesarias. No obstante, hay ocasiones en las que las sustancias extracelulares (en especial algunas de las hormonas que se describen en muchas secciones de este libro) también regulan las reacciones bioquímicas intracelulares activando o inhibiendo uno o más de los sistemas intracelulares de control.

## EL SISTEMA GENÉTICO-ADN CONTROLA TAMBIÉN LA REPRODUCCIÓN CELULAR

La reproducción celular es otro ejemplo del papel ubicuo que desempeña el sistema genético-ADN en todos los procesos de la vida. Los genes y sus mecanismos reguladores determinan las características del crecimiento de las células, y también el momento en que éstas se dividirán o si llegarán a hacerlo para dar lugar a nuevas células. De esta forma, el sistema genético, de extraordinaria importancia, controla cada etapa del desarrollo del ser humano, desde el óvulo fecundado hasta el cuerpo humano en total funcionamiento. Por tanto, si existe algún tema central en la vida, éste es el sistema genético-ADN.

**CICLO VITAL DE LA CÉLULA.** El ciclo vital de una célula es el período que discurre desde la reproducción de una célula hasta la siguiente reproducción. Cuando las células de los mamíferos *no están inhibidas y se reproducen lo más rápidamente que pueden*, su ciclo vital dura entre 10 y 30 horas. Finaliza mediante una serie de acontecimientos físicos específicos, denominados en conjunto *mitosis*, que dan lugar a la división de la célula en dos nuevas células hijas. La Figura 3-13 muestra



**FIGURA 3-13.** Fases de la reproducción celular. A, B y C, profase; D, prometáfase; E, metáfase; F, anafase; G y H, telófase. (Redibujado de Mazia D: How cells divide. Sci Am 205:102, 1961. © Scientific American, Inc. Reservados todos los derechos.)

los acontecimientos que ocurren en la mitosis y que se describen más adelante. Sin embargo, la fase real de la mitosis abarca unos 30 minutos escasos, por lo que más del 95 % del ciclo vital, incluso en las células que se reproducen rápidamente, corresponde al intervalo entre las mitosis, denominado *interfase*.

Salvo en situaciones especiales de reproducción celular rápida, los factores inhibidores casi siempre frenan o detienen el ciclo vital no inhibido de una célula. Por tanto, las diferentes células del cuerpo tienen en realidad ciclos vitales cuyas duraciones varían desde tan sólo 10 horas, para las células de la médula ósea intensamente estimuladas, hasta toda la vida del cuerpo humano, en el caso de la mayoría de las células nerviosas.

## La reproducción celular empieza con la replicación del ADN

La reproducción, como casi todos los acontecimientos importantes que tienen lugar en la célula, comienza en el propio núcleo. El primer paso es la *replicación (duplicación) de todo el ADN de los cro-*



*mosomas*. Sólo después de ésta puede producirse la mitosis.

El ADN empieza a duplicarse unas 5 a 10 horas antes de la mitosis, y el proceso se completa entre 4 y 8 horas después. El resultado neto es *dos réplicas* exactas de todo el ADN. Estas réplicas se convierten, a su vez, en el ADN de las dos nuevas células hijas que se formarán tras la mitosis. Una vez replicado el ADN, existe otro período de 1 a 2 horas antes de que comience la mitosis de forma abrupta. Ya durante este período empiezan a producirse los cambios preliminares que conducirán al proceso mitótico.

**ACONTECIMIENTOS FÍSICOS Y QUÍMICOS DE LA REPLICACIÓN DEL ADN.** El ADN se replica prácticamente de la misma forma en que se transcribe el ARN, pero con unas pequeñas diferencias importantes:

1. En cada cromosoma se replican las dos hebras del ADN, no sólo una.
2. Las dos hebras completas de la hélice del ADN se replican de extremo a extremo y no en pequeñas porciones como ocurre en la transcripción del ARN por los genes.
3. Las principales enzimas para la replicación del ADN son un complejo de varias enzimas, denominado *ADN polimerasa*, que es comparable a la ARN polimerasa. Se fija a una hebra del ADN que le sirve de molde, y se va desplazando a lo largo de ella a la vez que otra enzima, la *ADN ligasa*, va uniendo entre sí los nucleótidos sucesivos de ADN mediante enlaces fosfato de alta energía para fortalecer dichas uniones.
4. La formación de cada nueva hebra de ADN se produce simultáneamente en cientos de segmentos a lo largo de cada una de las dos hebras de la hélice hasta que se replica toda la hebra. A continuación, los extremos de las subunidades se unen por acción de la ADN ligasa.
5. Cada nueva hebra de ADN formada permanece unida a la hebra de ADN original utilizada como molde mediante enlaces de hidrógeno débiles. Así pues, dos nuevas hélices de ADN, que son un duplicado exacto de las originales, aún permanecen enrolladas juntas.
6. Las hélices de ADN de cada cromosoma tienen unos 6 cm de longitud y millones de vueltas en cada hélice, por lo que sería imposible que las dos nuevas hélices se desenrollasen la una de la otra si no existiera un mecanismo especial para ello. Esto se consigue gracias a una serie de enzimas que cortan, periódicamente, cada hélice a lo largo de toda su longitud, rotando cada segmento lo suficiente como para conseguir su separación y volviendo luego a empalmar la hélice. De este modo, se desenrollan las dos nuevas hélices.

**REPARACIÓN DEL ADN, «CORRECCIÓN DE PRUEBAS» DEL ADN Y «MUTACIÓN».** Durante la hora o más que transcurre entre la replicación del ADN y

el comienzo de la mitosis, existe un período muy activo de reparación y «corrección de pruebas» de las hebras de ADN. Es decir, allí donde se han emparejado nucleótidos incorrectos de ADN con los nucleótidos de la hebra original que sirvió de molde actúa una serie de enzimas especiales que cortan las zonas defectuosas y las sustituyen por los nucleótidos complementarios correctos. Esto se consigue gracias a las mismas ADN polimerasa y ADN ligasa empleadas durante la replicación. Este proceso de reparación recibe el nombre de *corrección de pruebas del ADN*.

Gracias a la reparación y corrección de pruebas, el proceso de la transcripción sólo rara vez comete errores. Cuando se produce un error, recibe el nombre de *mutación*, la cual a su vez origina la formación en la célula de una proteína anormal en lugar de una proteína necesaria. El resultado, a menudo, es una alteración de la función celular y a veces incluso la muerte celular. Teniendo en cuenta que el genoma humano contiene 100 000 o más genes y que el tiempo transcurrido entre dos generaciones es de aproximadamente 30 años, cabría esperar que se produjeran hasta 10 o más mutaciones en el paso del genoma de padre a hijo. No obstante, y para mayor protección, cada genoma humano está representado por dos juegos independientes de cromosomas con genes prácticamente idénticos. Así pues, a pesar de las mutaciones se dispone casi siempre de un gen funcional de cada pareja para transmitir al hijo.

## Cromosomas y su replicación

Las hélices de ADN del núcleo están empaquetadas en cromosomas. La célula humana contiene 46 cromosomas dispuestos en 23 parejas. La mayoría de los genes de cada uno de los dos cromosomas de cada pareja son idénticos o casi idénticos a los del otro cromosoma, por lo que se suele afirmar que los diferentes genes también existen en parejas, aunque en algunos casos no sea así.

Además del ADN, el cromosoma contiene una gran cantidad de proteínas, consistentes principalmente en muchas moléculas pequeñas de *histonas* con carga eléctrica positiva. Las histonas se organizan en un gran número de pequeños núcleos similares a bobinas. Pequeños segmentos de cada hélice de ADN van enrollándose secuencialmente alrededor de un núcleo tras otro.

Los núcleos de histona desempeñan un papel importante en la regulación de la actividad del ADN, ya que mientras éste se encuentre densamente empaquetado no podrá actuar como molde para la formación de ARN ni para la replicación de nuevo ADN. Es más, se ha visto que algunas de las proteínas reguladoras *descondensan* el empaquetamiento de ADN por las histonas, permitiendo así que pequeños segmentos del ADN vayan formando ARN.



Los cromosomas también tienen como componentes importantes diversas proteínas no histonas que actúan como proteínas estructurales y, en conexión con la maquinaria genética reguladora, como activadores, inhibidores y enzimas.

La replicación de los cromosomas en su totalidad sucede durante los pocos minutos siguientes a la conclusión de la replicación de las hélices de ADN. Las nuevas hélices de ADN acumulan nuevas moléculas proteicas según las necesidades. Los dos cromosomas recién formados permanecen unidos entre sí (hasta el momento de la mitosis) por un punto denominado *centrómero* localizado próximo al centro. Estos cromosomas duplicados pero aún unidos se denominan *cromátides*.

## Mitosis celular

El verdadero proceso mediante el cual la célula se divide en dos nuevas células se denomina *mitosis*. Una vez replicado cada cromosoma para dar lugar a las dos cromátides, se produce automáticamente la mitosis celular en 1 ó 2 horas.

**APARATO MITÓTICO: FUNCIÓN DE LOS CENTRÍOLOS.** Uno de los primeros acontecimientos de la mitosis tiene lugar en el citoplasma y se produce durante el final de la interfase en pequeñas estructuras denominadas *centríolos* o alrededor de ellos. Como se observa en la Figura 3-13, dos pares de centríolos están próximos entre sí cerca de uno de los polos del núcleo. (Estos centríolos, al igual que el ADN y los cromosomas, también se han replicado durante la interfase, generalmente un poco antes de la replicación del ADN.) Cada centríolo es un cuerpo cilíndrico pequeño, de 0.4 micras de longitud y con un diámetro de 0.15 micras, que consta fundamentalmente de nueve estructuras tubulares paralelas dispuestas en forma de cilindro. Los dos centríolos de cada pareja se disponen entre sí en ángulo recto. Cada par de centríolos, junto con el material pericentriolar unido a ellos, se denomina *centrosoma*.

Poco tiempo antes de producirse la mitosis, los dos pares de centríolos comienzan a separarse el uno del otro. Esto se debe a la polimerización sucesiva de microtúbulos proteicos que van creciendo entre los pares de centríolos respectivos y que en realidad los van empujando y separando. Al mismo tiempo, otros microtúbulos crecen radialmente hacia fuera a partir de cada par de centríolos, formando una estrella de espinas, denominada *áster*, en cada extremo de la célula. Algunas espinas penetran la membrana nuclear y participan en la separación de los dos juegos de cromátides durante la mitosis. El complejo de microtúbulos que se extiende entre los dos pares de centríolos se denomina *huso*, y todo el juego de microtúbulos junto con los dos pares de centríolos recibe el nombre de *aparato mitótico*.

**PROFASE.** La primera etapa de la mitosis, denominada *profase*, se muestra en la Figura 3-13A, B y C. Los cromosomas del núcleo, que durante la interfase son hebras débilmente enrolladas, se van condensando en cromosomas bien definidos a medida que se forma el huso.

**PROMETAFASE.** Durante esta etapa (Figura 3-13D), las espinas microtubulares del áster en crecimiento perforan y fragmentan la envoltura nuclear. Al mismo tiempo, múltiples microtúbulos del áster se unen a las cromátides por los centrómeros que todavía las mantienen emparejadas. Los túbulos traccionan entonces de una cromátide de cada pareja hacia uno de los polos de la célula y de su compañera hacia el polo opuesto.

**METAFASE.** Durante la metafase (Figura 3-13E), los dos ásteres del aparato mitótico se separan aún más. Esto se cree debido a que las espinas microtubulares de los dos ásteres se empujan literalmente entre sí en el lugar en el que se entrecruzan para formar el huso mitótico. Existen motivos para pensar que unas diminutas moléculas proteicas contráctiles, denominadas «moléculas motoras», compuestas quizá por la proteína muscular *actina*, se extienden entre las espinas respectivas y, mediante una acción escalonada como en el músculo, las hacen deslizarse activamente en direcciones opuestas. Simultáneamente, los microtúbulos, unidos a las cromátides, tiran fuertemente de éstas hacia el centro de la célula, alineándolas para formar la *placa ecuatorial* del huso mitótico.

**ANAFASE.** Durante esta fase (Figura 3-13F), las dos cromátides de cada cromosoma se separan en el centrómero. Los 46 pares de cromátides se separan, formando dos juegos independientes de 46 *cromosomas hijos*. Cada uno de estos juegos es traccionado hacia uno de los ásteres mitóticos a medida que se van separando los dos polos respectivos de la célula en división.

**TELOFASE.** En la telofase (Figura 3-13G y H), los dos juegos de cromosomas hijos se separan por completo. A continuación, se disuelve el aparato mitótico y se desarrolla una nueva membrana nuclear alrededor de cada juego de cromosomas. Esta membrana se forma a partir de porciones del retículo endoplásmico que ya estaban presentes en el citoplasma. Poco después, la célula se estrangula en dos mitades entre los dos núcleos. Este fenómeno se debe a la formación de un anillo contráctil de *microfilamentos* compuestos por *actina* y probablemente de *miosina*, las dos proteínas contráctiles del músculo, en la unión de las nuevas células en formación y que las separa una de otra.

## Control del crecimiento y la reproducción celular

Todos sabemos que determinadas células crecen y se reproducen constantemente, como las células



precursoras sanguíneas de la médula ósea, las capas germinales de la piel y el epitelio intestinal. Sin embargo, muchas otras células, como las del músculo liso, pueden no reproducirse durante años. Algunas células, como las neuronas y las células del músculo estriado, no se reproducen en toda la vida de una persona salvo durante el período inicial de la vida fetal.

En determinados tejidos, la insuficiencia de determinados tipos de células hace que éstas crezcan y se reproduzcan rápidamente hasta que su número sea el adecuado. Por ejemplo, se pueden extirpar quirúrgicamente siete octavos del hígado y las células del octavo restante crecerán y se dividirán hasta que la masa hepática vuelva a ser prácticamente normal. Lo mismo sucede con muchas células glandulares y con la mayoría de las de la médula ósea, del tejido subcutáneo, del epitelio intestinal y de casi cualquier otro tejido, a excepción de las células muy diferenciadas, como las nerviosas y las musculares.

Sabemos poco acerca de los mecanismos que mantienen el número correcto de los diferentes tipos de células del organismo. No obstante, los experimentos han demostrado al menos tres métodos de control del crecimiento. En primer lugar, el crecimiento suele estar controlado por los *factores de crecimiento* procedentes de otras zonas del cuerpo. Algunos de éstos circulan en la sangre, pero otros se originan en los tejidos adyacentes. Por ejemplo, las células epiteliales de algunas glándulas, como el páncreas, no pueden crecer sin un factor de crecimiento procedente del tejido conjuntivo subyacente de la glándula. En segundo lugar, la mayoría de las células normales dejan de crecer cuando agotan el espacio para seguir creciendo. Esto sucede cuando las células crecen en un cultivo tisular: su desarrollo se detiene al entrar en contacto con un objeto sólido. En tercer lugar, el crecimiento de las células en cultivos tisulares se detiene a menudo cuando se permite la acumulación de mínimas cantidades de sus propias secreciones en el medio de cultivo. Esto, además, podría ser un medio de control del crecimiento por retroalimentación negativa.

**REGULACIÓN DEL TAMAÑO CELULAR.** El tamaño celular está determinado casi por completo por la cantidad de ADN funcionante del núcleo. Si no se produce la replicación del ADN, la célula crece hasta un determinado tamaño, que se mantendrá a partir de entonces. Por otro lado, el uso de la sustancia química *colchicina* permite evitar la formación del huso mitótico e impedir la mitosis, aun cuando continúe la replicación del ADN. En este caso, el núcleo contiene cantidades de ADN muy superiores a las normales y la célula crece proporcionalmente más. Se supone que esto se debe simplemente a una mayor producción de ARN y de proteínas celulares, lo que a su vez provoca un mayor crecimiento de la célula.

## DIFERENCIACIÓN CELULAR

Una característica especial del crecimiento y la división de las células es la *diferenciación celular*, la cual significa una modificación de las propiedades físicas y funcionales de las células a medida que proliferan en el embrión para dar lugar a las diferentes estructuras y órganos corporales. A continuación, se expone la descripción de un experimento especialmente interesante que ayuda a explicar este proceso.

La implantación quirúrgica del núcleo de una célula de la mucosa intestinal de rana en un óvulo de rana del que se ha extraído el núcleo original suele conducir a la formación de una rana normal. Esto demuestra que incluso la célula de la mucosa intestinal, que es una célula bien diferenciada, contiene todavía toda la información genética necesaria para el desarrollo de todas las estructuras necesarias del cuerpo de la rana.

Así pues, es evidente que la diferenciación es el resultado no de una pérdida de genes, sino de una represión selectiva de diferentes operones genéticos. De hecho, la microscopía electrónica sugiere que algunos segmentos de las hélices de ADN plegadas alrededor de los núcleos de histonas se condensan tanto que no se vuelven a desenrollar para formar moléculas de ARN. Se ha sugerido como causa de este efecto lo siguiente: se supone que el genoma celular comienza, en una determinada etapa de la diferenciación, a producir una *proteína* reguladora que a partir de entonces y para siempre reprime a un grupo selecto de genes. De este modo, los genes reprimidos no vuelven a funcionar nunca. Independientemente del mecanismo, las células maduras del ser humano producen entre 8000 y 10 000 proteínas en lugar de las 100 000 o más que se sintetizarían si todos los genes fuesen activos.

Los experimentos embriológicos también revelan que determinadas células de un embrión controlan la diferenciación de las células adyacentes. Por ejemplo, el *cordomesodermo primordial* recibe el nombre de *organizador primario* del embrión porque da lugar a un foco alrededor del cual se va desarrollando el resto del embrión. Se diferencia en un *eje mesodérmico* que contiene los *somitas* dispuestos de forma segmentaria y, como resultado de *inducciones* en los tejidos circundantes, da lugar a la formación de prácticamente todos los órganos del cuerpo.

Otro ejemplo de inducción sucede cuando las vesículas oculares en desarrollo entran en contacto con el ectodermo de la cabeza y provocan su engrosamiento para formar una lámina que se pliega hacia dentro para dar lugar al cristalino del ojo. Así pues, una gran parte del embrión se desarrolla como resultado de dichas inducciones, de forma que una parte del cuerpo influye sobre otra, y ésta a su vez influye sobre otras partes.



De este modo, aunque nuestro entendimiento de la diferenciación celular sigue siendo confuso, conocemos muchos mecanismos de control mediante los cuales *podría* producirse la diferenciación.

## CÁNCER

El cáncer está producido en todas o casi todas las ocasiones por una *mutación* o por algún otro tipo de *activación anormal* de genes que controlan el crecimiento celular y la mitosis de la célula. Los genes anormales se denominan *oncogenes*. Se han descubierto hasta 100 tipos de oncogenes diferentes. En todas las células también existen *antioncogenes*, que suprimen la activación de oncogenes específicos. Así pues, la pérdida o la inactivación de los antioncogenes permite la activación de los oncogenes que dan lugar al cáncer.

Sólo una minúscula fracción de las células que mutan en el cuerpo originan un cáncer. Existen varias razones para ello.

En primer lugar, la mayoría de las células que han sufrido una mutación tienen una capacidad de supervivencia menor que las células normales, por lo que simplemente mueren.

En segundo lugar, sólo unas pocas de las células mutadas que sobreviven se convierten en cancerosas, porque incluso la mayoría de estas células mutadas siguen teniendo controles de retroalimentación normales que evitan su crecimiento excesivo.

En tercer lugar, las células potencialmente cancerosas suelen ser destruidas por el sistema inmunitario del cuerpo antes de que crezcan para dar lugar a un cáncer. Esto sucede de la siguiente manera: la mayoría de las células mutadas sintetiza en su interior proteínas anormales debido a la presencia de genes alterados; dichas proteínas activan entonces el sistema inmunitario del cuerpo, de forma que se producen anticuerpos o linfocitos sensibilizados contra las células cancerosas que las destruyen. Esta afirmación está respaldada por el hecho de que las personas cuyos sistemas inmunitarios están suprimidos, como las que reciben fármacos inmunosupresores tras un trasplante renal o cardíaco, tienen cinco veces mayor probabilidad de desarrollar cáncer.

En cuarto lugar, para provocar cáncer suelen ser necesarios al mismo tiempo varios oncogenes activados diferentes. Uno de estos genes, por ejemplo, podría estimular la reproducción rápida de una línea celular, pero no se produciría un cáncer debido a la ausencia de un gen mutante simultáneo imprescindible para formar los vasos sanguíneos necesarios.

Pero, ¿qué es lo que origina los genes alterados? Si se piensa que cada año se producen en el ser humano muchos billones de células nuevas, sería más adecuado formular la pregunta de la siguiente manera: ¿por qué no todos desarrollamos literal-

mente millones o miles de millones de células mutantes cancerosas? La respuesta radica en la increíble precisión con la que se replican las hebras cromosómicas de ADN en cada célula antes de la mitosis. Además, el proceso de corrección de pruebas corta y repara cualquier hebra de ADN anormal antes de permitir que se produzca el proceso mitótico. Pero a pesar de todas estas precauciones celulares heredadas, probablemente una nueva célula de entre unos millones posea características mutantes significativas.

Así pues, la aparición de una mutación sólo depende del azar, por lo que podemos suponer que un gran número de cánceres son simplemente consecuencia de una desafortunada casualidad.

Sin embargo, la probabilidad de las mutaciones puede multiplicarse de forma sustancial cuando una persona se expone a ciertos factores químicos, físicos o biológicos, algunos de los cuales son los siguientes:

1. Se sabe que las *radiaciones ionizantes*, como los rayos X, los rayos gamma y las radiaciones de partículas procedentes de sustancias radiactivas, e incluso la luz ultravioleta, pueden predisponer al cáncer. Los iones originados en las células tisulares bajo la influencia de dicha radiación son muy reactivos y pueden romper las hebras de ADN, dando lugar así a muchas mutaciones.

2. Determinados tipos de *sustancias químicas* también tienen una gran tendencia a producir mutaciones. Hace mucho tiempo que se descubrió que diferentes derivados de la anilina podían provocar cáncer, de forma que los trabajadores de las plantas químicas que producen dichas sustancias presentan una especial predisposición al cáncer si no se protegen. Las sustancias químicas capaces de provocar una mutación reciben el nombre de *carcinógenos*. Los carcinógenos que provocan, con diferencia, el mayor número de muertes en nuestra sociedad actual son los derivados del humo del tabaco. Son responsables de cerca de una cuarta parte de todas las muertes por cáncer.

3. Los *irritantes físicos* también pueden dar lugar a cáncer, como la abrasión mantenida de los revestimientos del tracto intestinal por determinados tipos de alimentos. El daño tisular da lugar a una rápida reposición mitótica de las células. Cuanto más rápida sea la mitosis, mayor será la probabilidad de mutación.

4. En muchas familias, existe una fuerte *tendencia hereditaria* al cáncer. Este fenómeno deriva del hecho de que la mayoría de los cánceres requiere no sólo una mutación, sino dos o más para que se produzca el cáncer. Se supone que en aquellas familias con una especial predisposición al cáncer ya están mutados uno o más genes del genoma heredado. Así pues, en sus miembros bastará con pocas mutaciones adicionales para que se empiece a desarrollar un cáncer.



5. En animales de laboratorio, determinados tipos de virus pueden producir ciertos tipos de cáncer, como la leucemia. Esto se produce habitualmente por uno de los dos siguientes mecanismos. En el caso de los virus ADN, la propia hebra de ADN del virus se puede insertar directamente en uno de los cromosomas y provocar de este modo la mutación que da lugar al cáncer. En el caso de los virus ARN, algunos de ellos transportan una enzima denominada *transcriptasa inversa*, que transcribe el ADN a partir del ARN. El ADN así transcrito se inserta en el genoma de la célula animal, dando lugar al cáncer.

**CARACTERÍSTICAS INVASORAS DE LA CÉLULA CANCEROSA.** Las principales diferencias entre la célula cancerosa y la normal son: 1) la célula cancerosa no respeta los límites habituales del crecimiento celular. El motivo es que estas células probablemente no requieren los mismos factores de crecimiento necesarios para el crecimiento de las células normales. 2) Las células cancerosas a menudo presentan una menor adherencia entre sí que las células normales. Por consiguiente, tienden a desplazarse al azar a través de los tejidos, penetrar en el torrente sanguíneo y ser transportadas por todo el cuerpo, donde forman nidos en los que se desarrollan numerosos crecimientos cancerosos nuevos. 3) Algunos cánceres también producen *factores angiogénicos* que determinan la neoformación de muchos vasos sanguíneos en su interior, aportando de este modo los nutrientes necesarios para el desarrollo del cáncer.

### ¿POR QUÉ MATAN LAS CÉLULAS CANCEROSAS?

La respuesta a esta pregunta suele ser sencilla. El tejido canceroso compite por los nutrientes con el tejido normal. Como las células cancerosas continúan proliferando indefinidamente, multiplicando su número día a día, se puede comprender fácilmente que pronto exigirán prácticamente todos los nutrientes disponibles del cuerpo o de una parte esencial del mismo. En consecuencia, los tejidos normales experimentan gradualmente la muerte por falta de nutrición.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ataliotis P, Mercola M: Distribution and functions of platelet-derived growth factors and their receptors during embryogenesis. *Int Rev Cytol* 172:95, 1997.
- Bikfalvi A, Klein S, Pintucci G, Rifkin DB: Biological roles of fibroblast growth factor-2. *Endocr Rev* 18:26, 1997.
- Bowen ID, Bowen SM, Jones AH: Mitosis and Apoptosis: Matters of Life and Death. London: Chapman and Hall, 1998.
- Bussolati O, Uggeri J, Bellefi S, et al: The stimulation of Na, K, Cl cotransport and of system A for neutral amino acid transport is a mechanism for cell volume increase during the cell cycle. *FASEB J* 10:920, 1996.
- Cavenee WK, White RL: The genetic basis of cancer. *Sci Am* 272:72, 1995.
- Chien KR: Genes and physiology: molecular physiology in genetically engineered animals. *J Clin Invest* 98:S19, 1996.
- Dandekar T, Sharma K: Regulatory RNA. Austin: Landes Bioscience, 1998.
- Dantzier WH: Handbook of Physiology, Sec. 13: Comparative Physiology. New York: Oxford University Press, 1997.
- Delacourte A, Buee L: Normal and pathological Tau proteins as factors for microtubule assembly. *Int Rev Cytol* 171: 167, 1997.
- Dragani TA, Canzian F, Pierotti MA: A polygenic model of inherited predisposition to cancer. *FASEB J* 10:865, 1996.
- Eggleston DS, Prescott CD, Pearson ND: The Many Faces of RNA. San Diego: Academic Press, 1998.
- Fantes P, Brooks R: The Cell Cycle: A Practical Approach. New York: Oxford University Press, 1994.
- Fink AL, Goto Y: Molecular Chaperones in the Life Cycle of Proteins. New York: Marcel Dekker, 1998.
- Fink DJ, DeLuca NA, Goins WF, Glorioso JD: Gene transfer to neurons using herpes simplex virus-based vectors. *Ann Rev Neurosci* 19:265, 1996.
- Follette PJ, O'Farrell PH: Connecting cell behavior to patterning: lessons from the cell cycle. *Cell* 88:309, 1997.
- Ghosh P, Collins FS: The geneticist's approach to complex disease. *Ann Rev Med* 47:333, 1996.
- Gould SJ: The evolution of life on the earth. *Sci Am* 271:84, 1994.
- Hall JG: Genomic imprinting: nature and clinical relevance. *Annu Rev Med* 48:35, 1997.
- Hesketh JE: Sorting of messenger RNAs in the cytoplasm: mRNA localization and the cytoskeleton. *Exp Cell Res* 225:219, 1996.
- Hoffman F, Jamieson JD: Cell Physiology. New York: Oxford University Press, 1997.
- Hoffman JF, Jamieson JD: Handbook of Physiology: Cell Physiology. Bethesda: American Physiological Society, 1997.
- Holt BD, Walsh RA: Cardiovascular Physiology in the Genetically Engineered Mouse. Norwell, MA: Kluwer Academic Publishers, 1998.
- Hubscher U, Spadari S: DNA replication and chemotherapy. *Physiol Rev* 74:259, 1994.
- Latchman DS: Landmarks in Gene Regulation. London: Portland Press, 1997.
- Levitani IB, Kaczmarek LK: The Neuron. Bethesda: American Physiological Society, 1996.
- Lewin B: Genes VI. Bethesda: American Physiological Society, 1997.
- Mousa SA: Cell Adhesion Molecules and Matrix Proteins. Georgetown, TX: Landes, 1998.
- Nickoloff JA, Hoekstra MF: DNA Damage and Repair. Totowa, NJ: Humana Press, 1998.
- Nurse P: The Josef Steiner lecture: CDKs and cell-cycle control on fission yeast: relevance to other eukaryotes and cancer. *Int J Cancer* 71:707, 1997.
- Oegema K, Mitchison TJ: Rappaport rules: cleavage furrow induction in animal cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:4817, 1997.
- Pagano M: Cell Cycle Control. Berlin: Springer, 1998.
- Paule MR: Transcription of Ribosomal RNA Genes by Eukaryotic RNA Polymerase I. Austin: Landes Bioscience, 1998.
- Perios M: Nuclear Structure and Function. San Diego: Academic Press, 1998.
- Rajewsky K, Gu H, Kuhn R, et al: Conditional gene targeting. *J Clin Invest* 98:S51, 1996.
- Rennie J, Rusting R: Making headway against cancer. *Sci Am* 275:56, 1996.
- Rojas CV: Ion channels and human genetic diseases. *News Physiol Sci* 11:36, 1996.
- Ronnov-Jessen L, Petersen OW, Bissell MJ: Cellular changes involved in conversion of normal to malignant breast: importance of the stromal reaction. *Physiol Rev* 76:69, 1996.
- Sadler TW: Langman's Medical Embryology. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.
- Schaffer CJ, Nanney LB: Cell biology of wound healing. *Int Rev Cytol* 169: 151, 1996.
- Schiaffino S, Reggiani C: Molecular diversity of myofibrillar proteins: gene regulation and functional significance. *Physiol Rev* 76:371, 1996.
- Sen CK, Packer L: Antioxidant and redox regulation of gene transcription. *FASEB J* 10: 709, 1996.
- Silver S, Walden W: Metal Ions in Gene Regulation. New York: Chapman and Hall, 1998.
- Simons RW, Greenberg-Manago M: RNA Structure and Function. Plainview, NY: Cold Spring Harbor Press, 1998.
- Simpson L, Emeson RB: RNA editing. *Annu Rev Neurosci* 19:27, 1996.
- Sperelakis N: Cell Physiology Source Book. Orlando, FL: Academic Press, 1998.
- Supek F, Supekova L, Nelson H, Nelson N: Function of metal-ion homeostasis in the cell division cycle, mitochondrial protein processing, sensitivity to mycobacterial infection and brain function. *J Exp Biol* 200: 321, 1997.
- Thomson RC: Biomaterials Regulating Cell Function and Tissue Development. Warren-dale, PA: Materials Research Society, 1998.
- van Driel R, Otte AP: Nuclear Organization, Chromatin Structure, and Gene Expression. Oxford: Oxford University Press, 1997.